

THESIS

MUNICH

1966

UNTERSUCHUNGEN MIT DEM PLÄTTCHENAGGLUTINATIONSTEST
NACH BREDDIN UND BAUKE VORWIEGEND BEI
PERIPHEREN DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN
MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER MARCUMARBEHANDLUNG UND DES RAUCHENS

Luise (Seitz)

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN MIT DEM PLÄTTCHENAGGLUTINATIONSTEST
NACH BREDDIN UND BAUKE VORWIEGEND BEI
PERIPHEREN DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN
MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER MARCUMARBEHANDLUNG UND DES RAUCHENS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Luise Seitz

aus Wettenhofen/Oberpfalz

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. H. HESS
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 11. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

- I. EINLEITUNG
- II. PLÄTTCHENADHÄSIVITÄT, PLÄTTCHENAGGREGATION
BZW. -AGGLOMERATION UND PLÄTTCHENAGGLUTINATION
- III. MARCUMARLANGZEIT THERAPIE BEI PERIPHEREN
DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN
- IV. EINFLUSS DES RAUCHENS AUF KREISLAUF UND GEFÄSS-
SYSTEM
- V. PROBLEMSTELLUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN
- VI. EXPERIMENTELLER TEIL
 1. Methodik
 2. Ergebnisse
- VII. DISKUSSION DER ERGEBNISSE
- VIII. ZUSAMMENFASSUNG
- IX. LITERATURVERZEICHNIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0158

I. EINLEITUNG

Über die Genese der obliterierenden Angiopathien herrscht immer noch keine Klarheit. Man kennt zwar verschiedene Erkrankungen, die positiv mit obliterierender Angiopathie korreliert sind, wie Diabetes mellitus oder Hypertonie, kennt Einflüsse endogener und exogener Natur, die periphere Durchblutungsstörungen auslösen können (RATSCHOW (112)), weiß jedoch letztlich nicht, wie die einzelnen Faktoren hier ineinander greifen. Während eine Reihe von Autoren bei Arteriosklerose eine gesteigerte Blutgerinnungsaktivität fand (WALCHER et al. (124), MC DONALD und EDGILL (80), MC DONALD (79), MUSTARD (95), MUSTARD (96)) konnten andere Autoren diese Befunde bei ihren Vergleichsuntersuchungen zwischen Arteriosklerotikern und Normalpersonen nicht bestätigen (HURN et al. (57), O'BRIEN (101), MERSKEY et al. (86)). Auch die Rolle der Thrombozyten erscheint in diesem Zusammenhang von Interesse wegen ihrer zentralen Stellung innerhalb des Gerinnungsgeschehens und der Bedeutung der Thrombozytenagglutination für die Entstehung der Thrombose (BIZZOZERO (9), EBERTH und SCHIMMELBUSCH (31), ASCHOFF (6), MORAWITZ (92), R. JÜRGENS (60), FONIO (33), u. a.). Primär entstehende Thromben sind Plättchenthromben, die Plättchenagglutinatbildung ist hierbei nach BÜCHNER (23) das "Essentielle des Thrombus". Der Thrombose schreibt OWREN (107) eine primäre Rolle in der Pathogenese der Atherome zu.

Bei Erkrankungen der Koronargefäße beobachteten MC DONALD und EDGILL (80) sowie HORLICK (51) eine Steigerung der Plättchenadhäsivität.

MOOLTEN et al. (91) fanden unter anderem bei ischämischer Nekrose (Myokardinfarkt, Gangrän) und Thrombophlebitis eine gesteigerte Haftung der Blutplättchen. Bei Arteriosklerotikern stellten MURPHY und MUSTARD (94) eine signifikante Erhöhung des Plättchenadhäsivitätsindex fest sowie eine Verkürzung der Thrombocytenlebensdauer mit erhöhtem Plättchenumsatz (neben signifikanter Verkürzung der Plasmathromboplastinzeit). MUSTARD und Mitarbeiter (98) betrachten die Ablagerung von Thrombocyten an der Gefäßwand als einen möglichen Entstehungsmechanismus der Arteriosklerose. Über eine Steigerung der Plättchenaggregation beziehungsweise -Agglutination bei manifest Arteriosklerosekranken berichten BREDDIN und BAUKE (14).

II. PLÄTTCHENADHÄSIVITÄT, PLÄTTCHENAGGREGATION BZW. -AGGLOMERATION UND PLÄTTCHEN-AGGLUTINATION

Unter Thrombocytenadhäsivität versteht man das Haften der Plättchen an fremden Oberflächen einschließlich fremden Zellmaterials (-fremd hier gebraucht im Sinne von nicht den Thrombocyten zugehörig-), unter Thrombocytenaggregation bzw. -agglomeration das Haften der Plättchen untereinander. Beide Phänomene zeigen also in ihrer Wirkungsweise eine Verwandtschaft (JÜRGENS (60), BREDDIN (13) fand eine Parallelität zwischen Plättchenadhäsivität und Plättchenagglutination, wenn auch im Einzelfall Divergrenzen vorkommen. WITTE (128) spricht von einer wahrscheinlichen Identität zwischen Adhäsivität und Agglomeration. Auch HELLEM (46) ist der Auffassung, daß die Plättchenaggregation und die Plättchenadhäsivität auf einem ähnlichen, wenn nicht identischen Mechanismus beruhen.

Plättchenadhäsivität und -Aggregation spielen im Rahmen der viskösen Metamorphose (EBERTH und SCHIMMELBUSCH (31) eine große Rolle für die Blutgerinnung. Morphologisch zeigen die Plättchen hierbei -zu Beginn der viskösen Metamorphose- eine Ausbildung von Pseudopodien.

Die Pseudopodien der einzelnen Thrombocyten verflechten und verfilzen sich ineinander (FONIO (33)), es kommt zur Aggregation und zur irreversiblen Verschmelzung der einzelnen Thrombocyten untereinander (Agglutination).

Die Agglutinationsfähigkeit der Thrombocyten kann ebenso wie die Thrombocytenadhäsivität normal, gesteigert oder vermindert sein. So ist die Thrombocytenadhäsivität -auch die ADP-induzierte- beispielsweise bei Diabetes mellitus gesteigert (BRIDGES u. Mitarbeiter (19), ÖDEGAARD et al. (105)), bei der von Willebrandschen Erkrankung herabgesetzt (ÖDEGAARD et al. (104)). Mangelhafte Agglutinationsfähigkeit der Thrombocyten findet sich bei Thrombopathien (MORAWITZ und JÜRGENS (93), NAEGELI (99)), aber auch bei Thrombopenien (R. JÜRGENS (60)). Neben einer herabgesetzten Adhäsivität der Thrombozyten zeichnet sich die von Willebrandsche Erkrankung auch durch eine verminderte Aggregation der Blutplättchen aus, was auf das Fehlen eines Plasmafaktors zurückgeführt wird, des Anti-Willebrandfaktors (ÖDEGAARD (105)).

Während FONIO (33) den hämophilen Thrombocyten eine verminderte Agglutinationsfähigkeit zuspricht, kann nach BREDDIN (13) und MOOLTEN et al. (91) auch bei Hämophilen eine gesteigerte Agglutinationsneigung vorkommen.

Die Agglutinationsfähigkeit der Thrombocyten ist von großer Bedeutung

für die Pathogenese von Thrombose auf der einen Seite, von hämorrhagischer Diathese auf der anderen Seite (JÜRGENS (60)). Nach LÜSCHER (77) -und anderen Autoren (ALEXANDER et al. (3), QUICK (111))- ist Thrombin für die visköse Metamorphose der Plättchen unentbehrlich (neben einem Plasmakofaktor bei Anwesenheit geringer Mengen eines Metall-Ions (LÜSCHER (77)). Auf der Suche nach den auslösenden Faktoren der Plättchenaggregation bzw. -Agglutination ist man auf sehr heterogene Faktoren gestoßen, die zum Teil physiologische bzw. pathophysiologische Bedeutung besitzen. Die APITZsche (5) Theorie, daß die Thrombocytenagglutination durch Profibrin ausgelöst wird, gilt bei einigen Autoren -im Gegensatz zu anderen (HUMMEL und HALSE (56))- als widerlegt; Auch bei kongenitaler Afibrinogenämie läuft die visköse Metamorphose normal ab (ALEXANDER et al. (3), PINNIGER und PRUNTY (110)) und in Gegenwart von Antikoagulantien tritt ebenfalls Thrombocytenagglutination ein, obwohl jede Fibrinbildung verhütet wird (JÜRGENS (61)). Eine Agglutination der Thrombocyten konnte ausgelöst werden durch Bienengift, Kobragift, Histamin (JÜRGENS R. und BRAUNSTEINER (62)) - auch in Gegenwart gerinnungshemmender Substanzen. HUMMEL und HALSE (56) zeigten Thrombocytenagglutination durch wasserlösliche polymere Substanzen.

Menschliche und tierische Thrombocyten können eine unterschiedliche Agglutinabilität durch bestimmte Substanzen zeigen (HUMMEL und HALSE (56)). JOHNSON und SCHNEIDER (58) sprechen von einem "clottable factor" der Thrombocyten, der bei ihrer Alteration abgegeben werden und die Agglutination bewirken soll. Daß bei der Thrombocytenagglutination der Ausgleich elektrischer Potentiale eine Rolle spielt, wiesen bereits STARLINGER und SAMETNIK (120) nach. Eine Agglutination der Thrombocyten findet sich auch bei Immunreaktionen durch Isoantikörper (HARRINGTON (38)), Autoantikörper (HARRINGTON (38), TZANCK und DAUSSET (122)) und Allergene (Medikamente, Bakterientoxine) (MIESCHER (88, 89, 90)). Mehrere Autoren (u.a. MARX (84), WITTE (128)) bezeichnen nur eine immunologisch bedingte Zusammenballung der Plättchen als Agglutination. Im Rahmen der viskösen Metamorphose und der Blutgerinnung sprechen sie von Agglomeration. Nach WITTE (127) besteht weder eine morphologische noch eine pathogenetische Identität der Vorgänge an den Thrombocyten bei der immunologischen Agglutination und der viskösen Metamorphose.

HELLEM (44, 45) beschrieb (1958, 1960) einen Erythrocytenfaktor, "factor R", der Plättchenaggregation sowohl in vitro als auch in vivo auslöst. GAARDER et al. (34) konnten die Identität des "factor R" mit ADP zeigen (1961). Diese Ergebnisse konnten von verschiedenen Autoren bestätigt werden (BORN (11), O'BRIEN 1962 (102), ZUCKER und BORELLI 1962 (131)). KÄSER-GLANZMANN und LÜSCHER (1962 (63)) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß mit Thrombin

inkubierte Plättchen soviel ADP an das Suspensionsmedium abgeben, daß ihre Aggregation während der viskösen Metamorphose darauf zurückgeführt werden kann.

ZUCKER und BORELLI (1962 (131)) fanden eine plättchenaggregierende Eigenschaft der kollagenen Fibrillen. HOVIG (1963 (53)) konnte zeigen, daß durch den Kontakt der Plättchen mit den kollagenen Fibrillen ADP aus den Plättchen freigesetzt wird.

Auch 5-Hydroxytryptamin, Adrenalin (MITCHELL und SHARP (87)), Adenosintetraphosphat (CLAYTON et al. (24)) und andere verwandte Verbindungen (GAARDER und LALAND (35)) können eine Plättchenaggregation auslösen. HASLAM (39), O'BRIEN (103) und CROSS et al. (25) haben vermutet, daß ADP auch bei der Thrombocytenagglutination durch andere Agentien eine Rolle spielt.

In vitro kann die ADP-Thrombocytenreaktion durch verschiedene Substanzen gehemmt werden (BORN (11), BORN (12), SKALHEGG et al. (118), GAARDER und LALAND (35)). 1961 konnte ÖLLGARD (106) bereits die Inaktivierung der aus den Erythrocyten gewonnen "platelet aggregating substance" durch Leukocyten zeigen.

Manche Substanzen hemmen sowohl die Aggregation der Thrombocyten durch ADP als auch durch Katecholamine als auch durch Thrombin, wie beispielsweise das Adenosin (CLAYTON et al. (24)), andere Substanzen wie Phenoxybenzamin und Dichlorisopropylnoradrenalin hemmen lediglich die katecholamininduzierte Plättchenaggregation, aber nicht die Agglomeration der Thrombocyten durch ADP oder Thrombin (CROSS et al. (25)). Heparin wiederum hemmt die durch Thrombin hervorgerufene, nicht aber die durch ADP oder die Katecholamine induzierte Plättchenaggregation (CROSS et al. (25)). Der Zusatz von Fibrinogen-spaltprodukten zu thrombocytenreichem Plasma vermindert die unter dem Einfluß von Thrombin, ADP und Bindegewebsextrakt zustandekommende Plättchenaggregation und -Adhäsivität. Durch Streptokinase aktiviertes Plasminogen wirkt sich gleichsinnig in plättchenreichem Plasma aus. (KOWALSKI et al. 1963 (70)). In weiteren Untersuchungen (55) erkannte HOVIG die Notwendigkeit von Calcium-Ionen sowohl für die Freisetzung der ADP aus den Plättchen als auch für die durch ADP hervorgerufene Aggregation. Die Fähigkeit der Kaninchenblutplättchen, durch ADP und Suspensionen von Kollagenpartikeln zu aggregieren, wird durch die proteolytischen Enzyme Trypsin und Papain zerstört (HOVIG (55)). Neben Protein ist Neuraminsäure (gebunden an Protein) von fundamentaler Bedeutung für die Aggregationsfähigkeit der Thrombocyten (HOVIG (55)).

Die obigen Ausführungen mögen ein Hinweis sein auf die Komplexität der Plättchenadhäsivität und Plättchenaggregation und die Vielfalt der Faktoren, die darauf Einfluß nehmen kann.

III. MARCUMARLANGZEITTHERAPIE BEI PERIPHEREN DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN

Die Indikation für Antikoagulatientherapie erstreckt sich sowohl auf manifeste thromboembolische Erkrankungen als auch auf die Prophylaxe von Gefäßverschlüssen. Für die Antikoagulantienbehandlung kommen vor allem die Cumarinderivate mit ihrem Vitamin K₁-Antagonismus in Frage. Neben der Verminderung der Faktoren II, VII, IX und X (LOELIGER (76)) konnten NOWICKI et al. (100) unter Langzeitbehandlung mit Dicumarolderivaten bei Myokardinfarktpatienten auch eine mäßige Verminderung der Faktoren V und VIII feststellen.

Bei peripheren organischen arteriellen Durchblutungsstörungen wurde die Antikoagulatientherapie erstmals von LUND (78) angewendet. HEINE (42) sah bei seinen mit Antikoagulantien behandelten Patienten mit obliterierender Angiopathie klinisch und angiographisch (43) keine Progredienz des Gefäßprozesses -im Gegensatz zur entsprechenden Kontrollgruppe. DONAT (29), KOPP und MÖLLER (69) sowie MARX (85) sind ebenfalls für die Antikoagulatientherapie der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen zur Verhütung weiterer Thrombosierung der Arterien. Auch PERLICK und ENGER (109) sind auf Grund ihrer Befunde vom Nutzen der Antikoagulatientherapie bei peripheren Verschlusskrankheiten überzeugt. Die Untersuchungen von HESS und Mitarbeitern (50 b) ergaben in der nicht mit Antikoagulantien behandelten Kontrollgruppe 3 mal häufiger Amputationen und Herzinfakte als in der Marcumargruppe. TILLGREN (121) berichtet über signifikant selteneres Auftreten totaler Verschlüsse in den stenosierten Arterien während der Periode mit Antikoagulatientherapie im Vergleich zur Kontrollperiode ohne Antikoagulatientherapie.

IV. EINFLUSS DES RAUCHENS AUF KREISLAUF UND GEFÄSSSYSTEM

Die schädigende Wirkung des Nikotins bei Gefäßkrankheiten bezeichnet RATSCHOW als alte ärztliche Erfahrung (112). Kreislaufdynamische Wirkungen des Nikotins im Kurzversuch wurden von verschiedenen Autoren gefunden (BRUCE et al. (22), BLACKBURN et al. (10), PARKINSON und KOEFOD (108), SCHLIEPHAKE und RENK (115), KREUZIGER et al. (71)). Die Befunde waren nicht einheitlicher Natur. Die meisten Autoren fanden neben einer Pulsbeschleunigung in der Regel eine zum Teil geringe Blutdruckerhöhung - im Gegensatz zu SCHLIEPHAKE, der eine Blutdrucksenkung feststellte. Bei den Untersuchungen von KREUZIGER, KEMPER und HEINECKER stieg der diastolische Blutdruck an, der systolische stieg primär ebenfalls an um anschließend abzufallen. Zum Teil kollabierten ihre Patienten. Allerdings dürften die Versuchsbedingungen (Rauchen im Stehen, zuvor 20-minütiges Stehen) zu einer Überlagerung orthostatischer Belastung mit dem Effekt des Rauchens geführt haben. Die Autoren sind sich darin einig, daß die komplexe Kreislaufwirkung des Rauchens auf das Nikotin zurückzuführen ist. Das Nikotin zeigt einerseits eine Wirkung auf die verschiedensten nervalen Strukturen (Lit. vgl. unten), andererseits ruft es eine Adrenalinausschüttung hervor (DALE und LAIDLAW (28), WATTS (125)). Seit LANGLEY (72) ist die in geringer Dosis erregende, in höheren Dosen lähmende Wirkung des Nikotins auf die Synapsen des Sympathicus und Parasympathicus bekannt. Aber auch andere nervale Strukturen sind nikotinempfindlich (BROWN und GRAY (21), DOUGLAS und GRAY (30), BREMER (16)). Auf reflektorischem Wege kann Nikotin von der Gefäßperipherie aus kreislaufdynamische Änderungen hervorrufen (BREMER und FELIX (17, 18)). Sowohl bei Nikotinzufuhr i. v. als auch per inhalationem durch das Rauchen verhält sich nach BREMER die Muskel- und Hautdurchblutung gegensätzlich; die Hautdurchblutung sinkt ab, die Muskeldurchblutung steigt an. Kapillarmikroskopisch beobachtete WRIGHT (1933 (129)) sofort nach der ersten tiefen Inhalation von Zigarettenrauch eine Verlangsamung der kapillären Zirkulation, manchmal sogar eine Stase. HERRELL und CUSICK (1938 (47)) sahen eine Konstriktion der Retinaarteriolen während der Inhalation von Zigarettenrauch. BETTMAN et al. (8) konnten hingegen photographisch zeigen, daß das Rauchen die Retinagefäße meist nicht in ihrer Weite verändert, sie nur bei einigen Probanden verengt und die Retinagefäße sogar in seltenen Fällen erweitert.

Im Gegensatz zum Verhalten des Blutdrucks in Kurzversuchen (vgl. oben) konnte JOHNSON (1929 (59)) keinen Unterschied im systolischen und diastolischen Blutdruck zwischen gesunden Rauchern und Nichtrauchern feststellen. KARVONEN et al. (1959 (65)) fanden bei 360 Rauchern einen

etwas niedrigeren Blutdruck als bei 165 Nichtraucher. Bei den Untersuchungen von EDWARDS et al. (1959 (32)) war Hochdruck in allen Altersklassen bei Rauchern seltener als bei Nichtrauchern.

Auf die Schädigung des Gefäßsystems durch chronisches Rauchen weisen experimentelle und klinisch-statistische Untersuchungen hin (HEGGLIN und KEISER (41), VENULET (123), WENGER (126)). Speziell für die Endangitis obliterans messen verschiedene Autoren dem Rauchen eine ätiologische Bedeutung zu (ABRAMSON (1), CORELLI (26), HER-SHEY (48), KAMIYA (4), LAVENNE (74), MC KUSICK (81)). Doch sei Nikotin als die Ursache organischer Gefäßerkrankungen nur bei den spezifischen Tabakallergien anzusprechen (HARKAVY (37), I. S. WRIGHT (130), RATSCHOW (112)), in den übrigen Fällen sei Nikotin nur als Teilursache organischer Angiopathien anzuschuldigen (RATSCHOW (112)). KAMIYA konnte bei Patienten mit Endangitis obliterans allerdings mit denikotinisiertem Tabakextrakt hypersensitive Hautreaktionen erzeugen. HESS (49) fand unter 500 Männern mit arteriellen Durchblutungsstörungen der Extremitäten lediglich 3 Nichtraucher. Bei den Frauen mit obliterierender Angiopathie kam HESS (50 a) auf 50 % Raucherinnen. Doch war der Krankheitsbeginn bei den Raucherinnen gegenüber den Nichtraucherinnen durchschnittlich um 10 Jahre vorverlegt. Auch die Statistik von HASSE (40) zeigt bei 1208 Männern mit arteriellen Verschlüssen ein starkes Überwiegen der Raucher (99,1 %) gegenüber den Nichtrauchern (0,9 %) — im Vergleichskollektiv von 1000 Männern der Bevölkerung waren 22,9 % Nichtraucher. Bei den 45 Frauen mit arteriellen Verschlusskrankheiten hingegen haben die Raucherinnen (57,8 %) nur einen relativ geringen Vorsprung gegenüber den Nichtraucherinnen (42,2 %). Doch war bei 400 gesunden Frauen die Zahl der Nichtraucherinnen wesentlich höher als die Zahl der Raucherinnen. Von mehreren Autoren wird diskutiert, ob das Rauchen auf dem Wege einer Beeinflussung der Plasmalipide zu einer Schädigung des Gefäßsystems führen kann (BRONTE-STEWART (20), KERSHBAUM et al. (66)). Doch widersprechen sich hier die Befunde verschiedener Autoren.

Während KARVONEN und Mitarbeiter (65) bei Rauchern ein höheres Serumcholesterin fanden als bei Nichtrauchern, konnten MUSTARD und MURPHY (97) bei starken Rauchern keine wesentliche Änderung des Blutlipidspiegels feststellen (Serumcholesterin und Phospholipide).

Hingegen sahen KONTTINEN und RAJASALMI (68) bei Rauchern nach einer Mahlzeit einen geringeren Anstieg an Serumtriglyceriden als bei Nichtrauchern, was sie auf verminderte Fettresorption im Zusammenhang mit starkem Rauchen zurückführten. Ein Anstieg der fibrinolytischen Aktivität im Blut nach dem Zigarettenrauchen (KERSHBAUM et al. (67)) läßt den Einflußmechanismus des Rauchens nicht klarer erscheinen. Strukturelle Veränderungen der Gefäßendothelzellen stellten SHIMAMOTO und Mitarb. bei Kaninchen fest, die Zigarettenrauch inhaliierten (117).

V. PROBLEMSTELLUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

BREDDIN und BAUKE (14) vertreten auf Grund ihrer Untersuchungen die Ansicht, daß akute Gefäßkrankheiten stets zu einem pathologischen Plättchenagglutinationstest führen, wenn auch andererseits ein pathologischer PAT nicht spezifisch auf eine Gefäßerkrankung hinweisen muß. Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Hess sollte dies speziell bei peripheren Gefäßerkrankungen im Zusammenhang mit dem Einfluß der Marcumarlangzeittherapie geprüft werden. Da das Rauchen als wirksamer Teilfaktor für die Entstehung peripherer Durchblutungsstörungen (vgl. Abschnitt IV) anzusprechen ist, interessierte es außerdem, ob ein Einfluß des Rauchens auf den PAT faßbar würde.

1.) METHODIK:

Es wurde im Prinzip der Plättchenagglutinationstest (PAT) nach BREDDIN und BAUKE durchgeführt.

PAT nach BREDDIN und BAUKE (1965 (14)):

Bei der Entnahme von Venenblut werden sterile "Einmalkanülen Nr. 1" verwendet, Gewebssaftbeimengungen werden vermieden. Die beiden Autoren lassen das Venenblut ohne Verwendung einer Spritze abtropfen. Die ersten Milliliter Blut werden verworfen. Das Na-Citrat-Blutverhältnis (Na-Citrat 3,8 %ig) beträgt 1,5 : 12 (12 = Gesamtvolumen). Es wird strenge Silikontechnik angewendet. Nach Spontansedimentation (30-60 Minuten) -bzw. erforderlicher Zentrifugation (1 Min. bei 500-700 G) bei sehr langsamer Sedimentation - werden 1,5 ml des überstehenden thrombocytenreichen Citratplasmas in einem silikonisierten 20 ml-Meßkölbchen im Wasserbad bei 37 Grad Celsius 10 Min. lang mit einer Umdrehungszahl von 20/Min. rotiert. Danach wird das Plasma 1:10 verdünnt (mit einer Mischung von 3,8 %igem Natriumcitrat und 0,9 %iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1:10). 2 silikonisierte Objektträger werden mit je 1,5 ml dieser Plasmaverdünnung 30 Min. lang in einer feuchten Kammer überschichtet (Technik der Herstellung von Thrombocytenausbreitungspräparaten nach MARX, IBROHM und STANISLAWSKI (82), Modifikation nach BREDDIN und BÜRCK (15)). Danach mehrfaches Spülen der Objektträger (in 1:10 Mischung von 3,8 %igem Natriumcitrat mit physiolog. NaCl-Lösung). Anschließend Fixation der Thrombocyten in 40 %igem Formol 6 Min. lang und Oxydation in n/10 KMnO_4 -Lösung (5 Min.). Färbung der Präparate mit einer 1:5 verdünnten, filtrierten Giemsalösung 60 Min. lang. Lufttrocknung. In gleicher Weise werden Vergleichspräparate des 1:10 verdünnten Citratplasmas ohne Rotation hergestellt.

Abänderung der Technik:

Zur Gefäßpunktion wurden zum Teil "sterile Einmalkanülen Nr. 1", zum Teil innenpolierte V2A Kanülen verwendet. Die Blutentnahme erfolgte in silikonisierten Spritzen (die ersten Milliliter Blut wurden ebenfalls verworfen). Bei den Rauchversuchen wurde im Anschluß an die 1. Blutentnahme eine Infusion mit physiologischer NaCl-Lösung angelegt, die Blutentnahme nach dem Rauchen erfolgte durch die liegengeliebene Kanüle, 5 Min. nach Beendigung des Rauchens einer Zigarette.

In den meisten Fällen war die Sedimentationsgeschwindigkeit der Erythrocyten zu langsam, so daß die Spontansedimentation nicht abgewartet werden konnte. Das Citratblut wurde je nach Sedimentationsgeschwindigkeit verschieden lange zentrifugiert: 1 mal 5 Min., 2 mal 5 Min. und in wenigen Fällen 3 mal 5 Min. bei 1000 U/Min. (800-1000). In allen Fällen ist das überstehende Citratplasma als plättchenreiches Plasma anzusprechen.

Die Überschichtung der Objektträger erfolgte mit nur 1 ml der Plasma-verdünnung bei Zimmertemperatur. Überschichtung bei 37° C ergab eine Ausbreitungshemmung der Thrombocyten, was von R. MARX 1964 bereits beschrieben worden ist (83) als die wesentlich stärkere Hemmwirkung des Citrats bei 37° C hinsichtlich der Thrombocytenrevolution.

Auf die Oxydation durch KMnO_4 vor der Giemsa-Färbung konnte verzichtet werden. Die Giemsalösung wurde zusätzlich noch zentrifugiert nach der Empfehlung von MARX, IBROM und STANISLAWSKI (1960 (82)). Die Blutproben waren mit Ausnahme der Rotationsdauer Zimmertemperaturverhältnissen ausgesetzt.

Anmerkungen zu den Versuchsbedingungen (spezielle Besonderheiten sind bei der Beschreibung der Ergebnisse angeführt):

Bei den Rauchversuchen wurde zum Teil sowohl arterielles als venöses Blut entnommen, in den übrigen Fällen nur venöses. Die Rauchversuche wurden im Liegen durchgeführt, mittels eines kleinen, nur nach vorne geöffneten Zeltes wurde in besonderem Maße für die Inhalation des Rauches gesorgt. Während die Patienten bei den Rauchversuchen nüchtern waren, hatten sie in den übrigen Fällen 1-3 Stunden zuvor gefrühstückt. Die Blutentnahme erfolgte teils ohne, erforderlichenfalls mit geringgradiger Stauung.

Beurteilung der Präparate unter dem Mikroskop:

Die Präparate wurden mit geringer Vergrößerung (160-fach) unter dem Mikroskop betrachtet. Es wurde jeweils das Präparat in ganzer Ausdehnung durchgemustert. Die Beurteilung erfolgte nach BREDDIN und BAUKE (14) in 5 Stufen:

Stufe I: Die Thrombocyten zeigen vor und nach Rotation gleiches

Verhalten; überwiegend einzeln liegende Thrombocyten, kaum Aggregate.

- Stufe II: Die Präparate nach Rotation des Citratplasmas zeigen ebenfalls überwiegend einzeln liegende Thrombocyten und gegenüber den Präparaten ohne Rotation des Citratplasmas eine relativ geringgradige Zunahme der Aggregate. Nur vereinzelt Agglutinate.
- Stufe III: Nach Rotation treten reichlich Agglomerate neben Agglutinaten auf. Die Agglomerate überwiegen die Agglutinate. Es zeigt sich eine deutliche Verminderung der einzeln liegenden Plättchen.
- Stufe IV: Starke Verminderung der einzeln liegenden Thrombocyten nach Rotation des Citratplasmas. Es finden sich reichlich Agglutinate, daneben Aggregate. Die Agglutinate überwiegen die Aggregate zahlenmäßig.
- Stufe V: Sehr starke Agglutination. Nur vereinzelt einzeln liegende Plättchen.

Die Stufen III-V werden als pathologisch angesehen im Sinne einer Steigerung der Agglomeration bzw. Agglutination. Stufe I und II werden als normal betrachtet, doch könnte natürlich bei Stufe I nicht unterschieden werden, ob ein Normalbefund vorliegt oder eine denkbare verminderte Agglomeration - in Parallele zu einer verminderten Adhäsivität der Plättchen, wie sie beschrieben ist von LEHMANN, J. JÜRGENS und ERIKSSON (75) bei der von Willebrandschen Erkrankung.

Definitionen:

Die beiden Begriffe Aggregation und Agglutination werden in Anlehnung an BREDDIN und BAUKE (14) nicht kausal verstanden:

Aggregation = Agglomeration; teilweise reversibles Zusammenlagern von Thrombocyten ohne Strukturverlust und ohne Verschmelzung.
Agglutination: Irreversible Verschmelzung der Blutplättchen untereinander unter Verlust der Einzelstruktur.

Adhäsivität: Haften der Plättchen an fremden Oberflächen einschließlich fremden Zellmaterials (fremd hier gebraucht im Sinne von nicht den Plättchen zugehörig).

PR P = plättchenreiches Citratplasma

PA F = Plättchenagglutinationsfaktor nach BREDDIN und BAUKE

ER - Abstand = Abstand zwischen Blut-Entnahme und Rotationsbeginn
Silikonisierung: mit Silikonlösung Serva 35130. Einbrennen 1 Std. bei 100 Grad Celsius.

Methodische Fehler, die zur Fälschung der Ergebnisse führen können (nach BREDDIN und BAUKE (14):

1. Stärker abweichendes Blut; Citrat-Verdünnungsverhältnis.
2. Beimengung von Gewebssaft bei der Blutentnahme.
3. Die Benützung angerauhter Glas- oder Plastikgefäße.
4. Mehr als 4 Std. Zeitabstand zwischen Blutentnahme und Untersuchung.

Zu Punkt 4 finden sich nähere Ausführungen bei den Ergebnissen.

2.) ERGEBNISSE:

Reproduzierbarkeit der Methode:

Doppeluntersuchungen bei 25 Probanden zeigten in 22 Fällen keinen wesentlichen Unterschied, in 3 Fällen einen Unterschied von einer Stufe. Dabei erfolgte die Entnahme beider Blutproben jeweils unmittelbar hintereinander. Der Zeitabstand zwischen Blutentnahme und Rotationsbeginn differierte bei den beiden zusammengehörigen Proben durchschnittlich um 10 Minuten, vereinzelt war die Zeitdifferenz etwas größer. Den Ausfall der 25 Doppeluntersuchungen im einzelnen gibt Tabelle 1 wieder:

	I	II	III	IV	V	(Blutprobe A)
I						
II		6				
III		2	3			
IV			1	8		
V					5	
(Blutprobe B)						

TABELLE 1

(Die Diagonale verbindet die Doppeluntersuchungen mit gleichem Ergebnis.)

Einfluß der Rotationsdauer auf das Ergebnis des PAT:

Es wurde geprüft, ob sich die Rotationsdauer bei gleichem Ergebnis auf 5 Min. verkürzen läßt. Dabei zeigte sich in Doppelversuchen in einem Teil der Fälle bei einer Rotationsdauer von 5 Minuten das gleiche Ergebnis wie bei einer Rotationszeit von 10 Min. (sowohl bei normalem als auch bei pathologischem Ausfall des PAT). Im anderen Teil der Fälle fand sich nach 10-minütiger Rotationsdauer eine stärkere Agglomeration bzw. Agglutination als nach einer Rotationszeit von 5 Minuten.

Tabelle 2 zeigt die Verhältnisse im einzelnen:

10 Min.	Rotationszeit 5 Minuten				
	I	II	III	IV	V
I					
II		2			
III		1			
IV			1	4	
V					

TABELLE 2

Im Sinne einer Steigerung der Agglomeration bzw. Agglutination mit zunehmender Rotationsdauer spricht auch die makroskopische Betrachtung der gleichen Probe nach 5 und 10 Min. Rotationsdauer: In einem Teil der Fälle ist nach 5 Min. Rotationsdauer makroskopisch keine Veränderung des PRP erkennbar, während nach 10 Min. Rotationsdauer Klümpchen sichtbar sind. (Ein anderer Teil der Proben zeigt auch nach 10 Min. Rotationsdauer makroskopisch kein oder kaum eine Veränderung des PRP, in einem dritten Teil hingegen ist bereits nach 5 Min. eine makroskopische Verklumpung deutlich) (vgl. Tabelle 3).

Makroskopische Verklumpung

Zahl der Fälle

nach 10 Min. Rotationsdauer -
nach 5 Min. -, nach 10 +
bereits nach 5 Min. +

28
13
19
60 Gesamtzahl

TABELLE 3

Beziehungen zwischen makroskopischer Klümpchenbildung und mikroskopischer Stufeneinteilung:

Eine grob orientierende Beurteilung der Proben in "nichtpathologisch" und "pathologisch" konnte in den meisten Fällen bereits makroskopisch vorgenommen werden: bei dem größten Teil der mikroskopischen Stufe III und in allen Fällen von Stufe IV und V war makroskopisch nach Rotation eine Klümpchenbildung erkennbar, zum Teil an der Wand des Kölbchens, zum Teil im PRP, die von Stecknadelkopf- bis fast Linsengröße schwankte. Hier ergeben sich gewisse Parallelen zu Untersuchungen von ÖLLGAARD bei abweichender Untersuchungsmethode (106). Die Größe der makroskopisch erkennbaren Klümpchen nahm mit der Rotationsdauer zu. Mikroskopisch erwiesen sich die Klümpchen als Aggregate beziehungsweise Agglutinate, bzw. als ein Gemisch von beiden. Bei Stufe I und II sowie in wenigen Fällen von Stufe III erschien das PRP makroskopisch praktisch unverändert gegenüber dem Zustand vor Rotation. In ganz vereinzelt Fällen von Stufe II waren makroskopisch eben ganz kleine punktförmige Gebilde bei genauer Betrachtung zu sehen, was jedoch nicht als Klümpchenbildung bezeichnet wurde.

Eine Gegenüberstellung der mikroskopischen Stufeneinteilung mit dem zeitlichen Auftreten der makroskopischen Klümpchenbildung ergibt folgende Beziehungen; die mikroskopischen Stufen IV und V zeigen makroskopisch überwiegend nach 5 Min. bereits eine Klümpchenbildung, während Stufe III meistens nach 5 Min. noch keine, wohl aber nach 10 Min. Rotationsdauer eine Klümpchenbildung aufweist (vgl. Tabelle 4 und Abbildung 1).

Stufe des PAT	makroskopische Klümpchenbildung nach Rotation:		
	nach 10 Min. -	nach 5 Min. -, nach 10 Min. +	nach 5 Min. +
I und II	25	0	0
III	3	11	1
IV und V	0	2	18

TABELLE 4

Plättchenagglutinationstest (PAT) bei Patienten, die unter Marcumarlangzeittherapie stehen.

Bei 101 unter Marcumarlangzeitbehandlung stehenden Patienten wurde der PAT durchgeführt. Bei 83 dieser Patienten handelte es sich um eine periphere Durchblutungsstörung (obliterierende Angiopathie), bei 8 wurde die Marcumarbehandlung wegen eines vorangegangenen Myocardinfarktes und bei 10 wegen sonstiger thrombembolischer Gefährdung durchgeführt.

Die Ergebnisse des PAT bei diesen Patienten gibt Tabelle 5 wieder, die Altersverteilung der Patienten Tabelle 6.

Diagnose	Zahl der Patienten	Stufen des PAT				
		I	II	III	IV	V
Periphere Durchblutungsstörungen (OA)	83	2	27	16	12	26
Myocardinfarkt	8			4	3	1
sonstige thromboembolische Gefährdung	10		5	1	3	1

TABELLE 5: Ausfall des PAT bei 101 unter Marcumarlangzeittherapie stehenden Patienten im Zusammenhang mit der Art der Erkrankung

Alter und Zahl der Patienten	Stufen des PAT				
	I	II	III	IV	V
30-u. 40 J. 7	1	1	2	3	0
40-u. 50 J. 17	1	8	3	2	3
50-u. 60 J. 24		4	3	7	10
60-u. 70 J. 36		12	8	3	13
70 J. u. darüb. 17		7	5	3	2
insgesamt 101	2	32	21	18	28

TABELLE 6: Beziehungen zwischen dem Ergebnis des PAT und dem Alter bei den 101 unter Marcumarbehandlung stehenden Patienten.

Die Tabelle 7a zeigt gesondert die Ergebnisse des PAT in den einzelnen Altersstufen bei den unter Marcumar stehenden Patienten mit peripherer Durchblutungsstörung.

Alter und Zahl der Patienten	Stufen des PAT				
	I	II	III	IV	V
30-u. 40J. 3	1	0	1	1	0
40-u. 50 J. 16	1	7	3	2	3
50-u. 60 J. 19	0	4	2	3	10
60-u. 70 J. 32	0	12	5	3	12
70J.u.darüber 13	0	5	4	3	1
insgesamt: 83	2	28	15	12	26

TABELLE 7a; Ausfall des PAT bei 83 Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen unter Marcumarangzeittherapie.

Zwischen der Höhe des Quickwertes und dem Ausfall des PAT läßt sich keine feste Relation erkennen (vgl. Abbildung 2).

Vergleich unserer Ergebnisse bei peripheren Durchblutungsstörungen mit und ohne Marcumarbehandlung und Gegenüberstellung mit den Ergebnissen von BREDDIN und BAUKE (14).

BREDDIN und BAUKE (14) haben unter 26 Patienten mit einer peripheren Durchblutungsstörungen 24 mal einen pathologischen PAT gefunden, das ist in 92 % der Fälle. Bei unseren 32 Patienten mit peripherer Durchblutungsstörung, die nicht mit Marcumar behandelt wurden, war der PAT in 21 Fällen pathologisch, das ist in 65,6 % der Fälle. In unserem Patientengut findet sich also ein größerer Prozentsatz mit normalem PAT als bei BREDDIN und BAUKE (14). Allerdings war der Zeitabstand zwischen Blutentnahme und Rotationsbeginn nicht genau festgelegt. Es wäre denkbar, daß in Einzelfällen der zeitliche Abstand zu kurz gewählt wurde.

Tabelle 7b zeigt im einzelnen die Ergebnisse des PAT bei den 32 Patienten mit OA ohne Marcumarbehandlung.

Alter und Zahl der Patienten	Stufen des PAT				
	I	II	III	IV	V
unter 40 J. 9	0	2	4	1	2
40-u. 50 J. 6	0	3	3	0	0
50-u. 60 J. 7	0	2	2	3	0
60 u. mehr J. 10	1	3	4	1	1
insgesamt 32	1	10	13	5	3

TABELLE 7b; PAT bei 32 Patienten mit peripherer Durchblutungsstörung ohne Marcumarbehandlung.

Von unseren 83 unter Marcumarbehandlung stehenden Patienten mit peripherer Durchblutungsstörung haben insgesamt 53 einen pathologischen PAT, was einem Prozentsatz von 63,8 entspricht. Es ergibt sich also bei unseren Untersuchungen kein wesentlicher Unterschied im PAT bei peripheren Durchblutungsstörungen mit und ohne Marcumarbehandlung.

BREDDIN und BAUKE (14) haben bei 2 Diabetikern unter Marcumarbehandlung eine Normalisierung des pathologischen PAT beobachtet. Nach Absetzen des Marcumars fiel der PAT erneut pathologisch aus. Bei Herzinfarktpatienten haben BREDDIN und BAUKE (14) unter Marcumarbehandlung in 1/3 der Fälle eine Normalisierung, in einem weiteren 1/3 eine zeitweilige Besserung und im letzten 1/3 keine Änderung des pathologischen PAT gesehen. Bei unseren 8 Patienten mit Myocardinfarkt, die unter Marcumarlangezeittherapie standen, war der PAT pathologisch (vgl. Tabelle 5).

Unsere Untersuchungen lassen also keinen wesentlichen normalisierenden Einfluß des Marcumar auf das Ergebnis des PAT erkennen. Allerdings muß hier einschränkend auf folgende möglichen Faktoren hingewiesen werden, die zu dem abweichenden Ergebnis beigetragen haben könnten:

1. Der PAT wurde nicht -wie bei BREDDIN und BAUKE (14)- bei denselben Patienten vor Beginn und während der Marcumartherapie durchgeführt, sondern es wurde eine Gruppe von Patienten ohne Marcumartherapie einer anderen Gruppe von Patienten gegenübergestellt, die unter Marcumarlangezeittherapie stand.

2. Bei den peripheren Durchblutungsstörungen weist unser nicht mit Marcumar behandeltes Patientengut ein geringeres Durchschnittsalter auf ($\mu = 48,5$ Jahre) als das Patientengut, das unter Marcumardauerbehandlung stand ($\mu = 59$ Jahre).

Abbildung 3 zeigt eine Gegenüberstellung der Ergebnisse des PAT bei peripheren Gefäßerkrankungen ohne und mit Marcumarbehandlung. Eine Säule repräsentiert die Ergebnisse des PAT bei sämtlichen unter Marcumartherapie stehenden Patienten einschließlich derer mit Diagnose periphere Durchblutungsstörungen.

Diesen Werten sind gegenübergestellt die Vergleichswerte von BREDDIN und BAUKE (14) für manifest Arteriosklerosekranke und für Normalpersonen.

PAT vor und nach dem Rauchen einer Zigarette

Bei 29 Personen wurde der PAT jeweils vor und nach dem Rauchen einer Zigarette durchgeführt. 25 Probanden hatten eine periphere Durchblutungsstörung (obliterierende Angiopathie), einer eine Varicosis und 3 waren gesund. Die Blutentnahme erfolgte vor und nach dem Rauchen bei 6 Patienten jeweils aus der vena cubiti, aus der vena femoralis und aus der arteria femoralis, bei 8 Patienten jeweils aus der vena cubiti und der arteria femoralis und bei zwei Patienten jeweils aus der vena und arteria femoralis. Bei 12 Personen wurde vor und nach dem Rauchen nur venöses, bei einer nur arterielles Blut entnommen. Tabelle 8 gibt die Ergebnisse wieder. Im venösen Blut der oberen Extremität ergab sich in 14 von 26 Fällen kein Unterschied des PAT vor und nach dem Rauchen, in dreien eine Steigerung der Agglomeration bzw. Agglutination (um $1/2$ bis 1 Stufe) und in 9 eine Verminderung der Agglomeration bzw. Agglutination (um $1/2$ bzw. 1 Stufe). Allerdings betragen die Unterschiede teilweise nur $1/2$ Stufe. In 2 Fällen wäre eine denkbare Steigerung der Agglutination außerdem nicht meßbar gewesen, weil vor dem Rauchen bereits Stufe V vorlag.

Im arteriellen Blut der unteren Extremität fiel der PAT bei 12 der untersuchten 17 Patienten vor und nach dem Rauchen gleich aus. 3 mal zeigte sich eine Steigerung, 2 mal eine Verminderung der Agglomeration bzw. Agglutination (um $1/2$ bzw. 1 Stufe) nach dem Rauchen. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß sich in der Mehrzahl der Fälle sowohl im arteriellen als im venösen Blut keine Änderung des PAT ergab, wenn die Blutentnahme vor und 5 Min. nach Beendigung des Rauchens einer Zigarette erfolgte. In einigen Fällen fand sich eine gewisse Steigerung, in anderen eine gewisse Verminderung der Agglomeration bzw. Agglutination. Allerdings ist hier noch einschränkend zu bemerken, daß in manchen Fällen, -wie spätere Untersuchungen zeigten- durch nicht genau festgelegten Zeitabstand zwischen Blutentnahme und Rotationsbeginn bereits ein Unterschied von $1/2$ bis 1 Stufe denkbar ist. Abbildung 4 und 5 zeigen die Ergebnisse im Rauchversuch.

Pat.Nr.	Alter	Diagnose	Vor dem Rauchen:					Nach dem Rauchen:				
			Stufe des PAT					Stufe des PAT				
			I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
1	64 J.	OA	vf af vc				V V V	vf af vc				V V V
2	51 J.	OA	vf af vc			IV -IV IV		vf af vc			IV IV	
3	63 J.	OA	vf af vc	I- I- I-				vf af vc	I- I- I-			
4	70 J.	OA	vf af vc			IV IV- IV-		vf af vc			IV IV	
5	36 J.	OA	vf af vc	I- I- I-				vf af vc	I- I- I-			
6	57 J.	OA	vf af vc		II III III			vf af vc		II	III III III	
7	62 J.	OA	af vc	-II II				af vc	II II-			
8	45 J.	OA	af vc	-II II				af vc	-II -II			
9	53 J.	OA	af vc	-II II-				af vc	-II -II			
10	29 J.	OA	af vc	II II				af vc	II II-	-III III		
11	42 J.	OA	af vc	II-III II-III				af vc	II- II	III		
12	45 J.	Varic.	af vc		III		IV	af vc		III III - IV		
13	63 J.	OA	af vc		III III			af vc		III III		
14	75 J.	OA	af vc		-III -III			af vc		III - IV III - IV		

Pat.Nr.	Alter	Diagnose	Vor dem Rauchen:					Nach dem Rauchen:				
			Stufe des PAT					Stufe des PAT				
			I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
15	62 J.	OA af vf			III- II-			II- II-				
16	61 J.	OA af vf			III- II- III					II - III	IV	
17	58 J.	OA vc				IV-					IV-	
18	43 J.	OA vc			III-			II-				
19	42 J.	OA vc			II-			II				
20	63 J.	OA vc			II-			II				
21	16 J.	OA vc					V					V
22	51 J.	OA vc			II-			II-				
23	51 J.	OA vc			III			II - III				
24	20 J.	OA vc			II - III			II				
25	23 J.	OA vc			II - III			II-				
26	23 J. gesund	vc			-II			II				
27	22 J. gesund	vc			III						IV	
28	26 J. gesund	vc			II			-II				
29	51 J.	OA af				IV				III		

OA = obliterierende Angiopathie
 Varic. = Varicosis
 vf = vena femoralis
 af = arteria femoralis
 vc = vena cubitalis

TABELLE 8: Ergebnisse des PAT im Rauchversuch

Unterschiede des PAT mit venösem Blut der oberen und unteren und mit arteriellem Blut der unteren Extremität:

Bei 16 Patienten wurde arteriell und venös Blut entnommen. Dabei zeigte der PAT vor dem Rauchen in 5 von 16 Fällen einen unterschiedlichen Ausfall; 2 mal fiel der PAT mit Blut der vena und arteria femoralis gleich aus, während das Blut der vena cubiti eine vermehrte Agglomeration bzw. Agglutination zeigte (die Differenz betrug eine Stufe). In einem weiteren Fall fand sich eine Steigerung der Agglutination um 1 Stufe im Blut aus der vena cubiti gegenüber dem aus der arteria femoralis. 2 mal hingegen war venöses Blut (vena femoralis) geringer agglomeriert nach der Rotation als arterielles (arteria femoralis) (vgl. Abbildung 6).

Nach dem Rauchen zeigen sich in 6 von 16 Fällen Unterschiede des PAT im arteriellen Blut der unteren und venösen Blut der oberen und unteren Extremität:

In 1 Fall weist das Blut der vena cubiti eine stärkere Agglomeration auf als das arterielle und venöse aus den Femoralgefäßen (1 Stufe), in einem Fall eine stärkere Agglutination als das arterielle (aus der vena femoralis wurde in diesem Fall kein Blut entnommen) (1/2 Stufe). 2 mal findet sich im Blut der vena cubiti eine geringere Agglutination als im Blut der Femoralgefäße (1 Stufe). In einem Casus ist die Agglutination im venösen Blut der oberen Extremität geringer als im arteriellen Blut (1/2 Stufe) und in einem die Agglutination im venösen Blut der unteren Extremität geringer als im arteriellen (1 1/2 Stufen). (Auch hier gilt die Einschränkung, daß nicht genau festgelegter Zeitabstand zwischen Blutentnahme und Rotationsbeginn - wie spätere Untersuchungen ergaben - allein schon eine gewisse Differenz in den Ergebnissen bedingen könnte) (vgl. Abbildung 7).

PAT und Alter des plättchenreichen Plasmas:

Bei einer gesunden weiblichen Versuchsperson war der PAT in unregelmäßigen Zeitabständen zunächst wiederholt pathologisch ausgefallen um dann 2 mal hintereinander einen normalen Befund zu ergeben. Auf der Suche nach der Ursache dieser Änderung prüften wir

a) den Zusammenhang des PAT-Ergebnisses mit dem Menstruationszyklus,

b) ob sich das Ergebnis mit dem Alter des PRP änderte.

a) Ein Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus ließ sich im vorliegenden Casus nicht verifizieren (Untersuchungen mit dem PAT sowohl in der Follikelhormonphase als auch in der Corpus-luteum-Phase als auch während der Menstruation; Einteilung in Follikelhormon- und Corpus-luteum-Phase erfolgte an Hand der Basaltemperaturkurve).

b) Der Zeitabstand zwischen Blutentnahme und Rotationsbeginn war bei den oben angeführten letzten beiden Proben kürzer als bei den vorhergehenden, wenn er auch zunächst nicht genau gemessen wurde, da die Untersuchung auf jeden Fall innerhalb der von BREDDIN und BAUKE (14) geforderten 4-Stundengrenze stattfand.

Zur genauen Prüfung dieser Frage wurde unmittelbar nacheinander mehrfach Citrat-Blut bei derselben Versuchsperson gewonnen. Nach dem Zentrifugieren wurde das PRP dieser verschiedenen Proben gemischt und die Rotation mit dem so gewonnenen PRP in verschiedenen Zeitabständen nach der Blutentnahme durchgeführt. Dabei fanden sich bei der oben genannten Versuchsperson in verschiedenen Wiederholungsversuchen folgende Ergebnisse: Bei einem Rotationsbeginn 35 und 40 Min. nach Blutentnahme fiel der PAT normal aus, nach 60, 70, 80, 130, 150 und 160 Min. pathologisch. Abbildung 8 gibt die Ergebnisse im einzelnen wieder.

Bei einer 53-jährigen wegen Endangiitis unter Marcumartherapie stehenden Patienten (A) war der PAT bei Rotationsbeginn 30 Min. nach Blutentnahme normal (Stufe II), 70 Min. nach Blutentnahme jedoch pathologisch (Stufe V). Ein 58-jähriger Patient, der wegen eines früheren Myokardinfarktes Marcumar erhält, hatte 30 Min. nach Blutentnahme einen leicht pathologischen, 80 Min. nach Blutentnahme einen deutlich pathologischen PAT (C). Ein dritter, 52-jähriger Patient (Marcumarbehandlung wegen einer früheren Embolie) hatte bei einem ER-Abstand (ER-Abstand = Abstand zwischen Blut-Entnahme und Rotationsbeginn) von 30 Min. Stufe I des PAT und bei einem ER-Abstand von 70 Min. Stufe IV-V (B1). Ein Wiederholungsversuch 14 Tage danach zeigte bei einem ER-Abstand von 40 Min. Stufe I-II, bei einem ER-Abstand von 70 Min. Stufe III des PAT. (B2) (vgl. Abbildung 9).

Bei einem 72-jährigen Patienten F (Marcumarbehandlung wegen obliterierender Angiopathie) fanden wir bei einem ER-Abstand von 25 Min., 55 Min. und 80 Min. Stufe V des PAT. Doch war hier zu beobachten, daß die makroskopisch erkennbaren Klümpchen mit zunehmendem ER-Abstand nach kürzerer Rotationszeit auftraten (vgl. Abbildung 9).

In diesen Versuchen wurde das PRP bis zum Rotationsbeginn bei Zimmertemperatur aufbewahrt

Andererseits konnte Stufe II des PAT bei einigen Patienten wiederholt nach 40 Min., nach 60 Min. und nach 90 Min. ER-Abstand festgestellt werden (vgl. Abbildung 9 G, D, E).

Aus den oben angeführten Untersuchungen folgern wir, daß der (die) Plättchenagglutinationsfaktor(en) entweder mit der Alterung des PRP oder den Bedingungen, denen das PRP ausgesetzt ist, in der notwendigen Konzentration entsteht (entstehen) oder aktiviert wird (werden) oder die Hemmung des Plättchenagglutinationsfaktors (der Plättchenagglutinationsfaktoren) aufgehoben wird.

Wir möchten ausdrücklich darauf hinweisen, daß kein spontanes Auftreten von Agglutinaten infolge bakterieller Verunreinigung vorlag.

Abbildung 10 und 11 zeigen die stark unterschiedlichen Stufen des PAT beim Patienten A der Abbildung 9 bei 30 Min. (Abbildung 10) beziehungsweise 70 Min. (Abbildung 11) Abstand zwischen Blutentnahme und Rotationsbeginn.

VII. DISKUSSION

Nach BREDDIN und BAUKE (14) wird die thrombocytenagglutinierende Wirkung beim Plättchenagglutinationstest durch einen nicht dialysierbaren Plasmafaktor ausgelöst, der durch BaSO_4 , Al_2O_3 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, und $\text{Al}(\text{OH})_3$ adsorbierbar ist. Er ist relativ hitzestabil und läßt sich durch Heparin und H $\ddot{u}$ rudin nicht unterdrücken. Dagegen konnten die Autoren eine Beeinflußbarkeit des PAT (= Plättchenagglutinationstestes) und damit der Plättchenagglutination durch Marcumarmedikation feststellen. Über eine Herabsetzung der Plättchenadhäsivität durch Cumarine berichten SPOONER und MEYER (119), in jüngerer Zeit MURPHY und MUSTARD (94), letztere im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit der Thrombocyten. Unsere Untersuchungen bei peripheren Gefäßerkrankungen lassen hingegen keinen wesentlichen Einfluß des Marcumars auf den Ausfall des PAT erkennen. Als Gründe für das abweichende Ergebnis kämen in Frage: zunächst das unterschiedliche Durchschnittsalter unserer Gruppe ohne und unserer Gruppe mit Marcumarbehandlung. (Nach BREDDIN und BAUKE (14) nimmt die Häufigkeit eines pathologischen PAT bei Normalpersonen mit dem Lebensalter zu. Innerhalb der Gruppe mit peripheren Gefäßerkrankungen konnten wir zwar eine Zunahme des pathologischen PAT mit steigendem Lebensalter nicht beobachten, doch ist die Zahl unserer Fälle für stichhaltige Aussagen zu gering.) Als 2. Faktor wäre eine Heterogenität unserer beiden Vergleichsgruppen bezüglich der Aktualität des Gefäßprozesses zu überlegen. BREDDIN und BAUKE (14) diskutierten bereits die Frage, ob sich der schubweise Verlauf der Gefäßkrankheiten durch eine gesteigerte Plättchenagglutination erfassen lasse. Dazu möchten wir noch bemerken, daß wir bei einer Normalperson über einen Zeitraum von 1 1/2 Jahre hinweg einen pathologischen PAT beobachten konnten. Allerdings ist nach RATSCHOW die lange symptomfreie Entwicklung aller Angioorganopathien zu berücksichtigen (112).

Ein Zusammenhang zwischen dem Quickwert und dem Ausfall des PAT ergab sich bei unseren Untersuchungen nicht. Auch Stufe IV und V des PAT zeigen überwiegend einen Quickwert unter 30 %. Durch die Quick-sche Methode werden drei von den Faktoren gemessen, deren Synthese durch die Cumarine bekannterweise gehemmt wird, nämlich die Faktoren II, VII und X (ALEXANDER (2)). Die Verminderung dieser Faktoren scheint also auf den Ausfall des PAT keinen wesentlichen Einfluß zu haben.

Außer der mikroskopischen Beurteilung des PAT haben wir das zeitliche Auftreten makroskopischer Klümpchenbildung während der Rotation registriert und dabei eine ziemlich gute Übereinstimmung zwischen beiden Methoden gefunden, so daß man hier in der Klinik bei Zeitmangel auf die Herstellung von Thrombocytenausbreitungspräparaten verzich-

ten könnte. Die Beziehung zwischen Agglutinabilität der Thrombocyten und dem Zeitfaktor kannte bereits ASCHOFF: "Je höher die Agglutinabilität steigt, umso geringer wird die notwendige Zeit". (6)

Während für die Thrombin- und ADP-induzierte Plättchenaggregation Ca^{++} notwendig ist (HOVIG (54)) -nach SHERMER et al. (116) kann allerdings bei der Thrombin-induzierten Plättchenaggregation Magnesium an die Stelle von Calcium treten- kommt die Thrombocytenagglutination beim PAT nach BREDDIN und BAUKE (14) ohne Calcium zustande, ist jedoch an die Anwesenheit von Kationen gebunden (Hemmung durch EDTA, Aufhebung der Hemmung durch Mg-Ionen). Nach HOVIG (54) ist jedoch zu bedenken, daß Citratplasma noch gewisse Mengen von ionisiertem Ca und Mg enthält. Er vertritt die Auffassung, daß Mg-Ionen in einer Calcium-EDTA-Lösung Ca-Ionen freisetzen können.

BREDDIN (13) vermutet zwischen Aggregation und Agglutination nur quantitative Unterschiede. Für die Annahme, daß sich die Agglutination als fortschreitender Prozeß der Aggregation anschließt, scheint zu sprechen, daß wir mit ein und demselben "pathologischen" PRP verschiedene Grade der Aggregation und Agglutination erzeugen konnten in Abhängigkeit von der Zeitdifferenz zwischen Blutentnahme und Rotationsbeginn. In diesem Zusammenhang erscheint uns interessant, daß sich nach BREDDIN (13) die gestörte Adhäsivität bei der von Willebrand'schen Erkrankung durch 20 minütige Inkubation der Patiententhrombozyten in Normalplasma (bei Zimmertemperatur) völlig normalisieren läßt, während unmittelbar nach Versetzung der Patiententhrombocyten mit Normalplasma sich der Thrombocytenadhäsivitätsindex nur gering erhöht. Der Zeitfaktor spielt also auch hier eine Rolle.

JÜRGENS und BRAUNSTEINER (62) haben bei ihren andersartigen Thrombocytenagglutinationsuntersuchungen eine zeitabhängige Zunahme der Agglutination gefunden.

Unsere Beobachtung, daß der PAT kurze Zeit nach Blutentnahme normal, später jedoch pathologisch ausfallen kann, legt die Vermutung nahe, daß der beim PAT erfaßte Plättchenagglutinationsfaktor in entsprechender Aktivität erst in vitro entsteht. Ein pathologischer PAT könnte als Ausdruck einer gesteigerten Aktivierungsbereitschaft oder einer mangelhaften Inaktivierung des Plättchenagglutinationsfaktors bzw. der Plättchenagglutinationsfaktoren gedeutet werden.

Es wäre zu prüfen, ob ein pathologischer PAT -zumindest in einem Teil der Fälle- durch die Erhöhung des Anti-Willebrandfaktors bedingt sein könnte. Denn ein pathologischer PAT findet sich einerseits bei Diabetikern häufiger als bei Normalpersonen (BREDDIN und BAUKE (14)), andererseits ist der Anti-Willebrand-Faktor, der einen entscheidenden Einfluß auf die Plättchenadhäsivität hat, bei Diabetikern deutlich erhöht (ØDEGAARD et al. (105)). OWREN (107) vermutet, daß der Anti-Willebrand-Faktor (neben dem Faktor VIII) die Thromboseneigung fördert.

Da Nikotin Adrenalinausschüttung (DALE und LAIDLAW (28), WATTS (125)) und Katecholaminfreisetzung (BURN (132)) hervorruft- auf der anderen Seite Adrenalin bzw. Katecholamine eine Plättchenaggregation auslösen können (MITCHELL und SHARP (87)), wäre es denkbar, daß das Rauchen auf diesem Wege eine Steigerung der Plättchenaggregation verursachen könnte. Einen eindeutigen Einfluß des Rauchens auf den Plättchenagglutinationstest im Sinne einer erwarteten Aggregationssteigerung der Blutplättchen konnten wir jedoch nicht nachweisen. In der Mehrzahl der Fälle zeigte der PAT vor und nach dem Rauchen einer Zigarette den gleichen Grad von Agglomeration beziehungsweise Agglutination. Demgegenüber berichten P. ASHBY et al. (7) über eine Erhöhung der Adhäsivität der Blutplättchen nach dem Rauchen von 2 Zigaretten. Diese Autoren fanden bei 13 Personen nach dem Rauchen eine Steigerung der Adhäsivität von 2 %, bei 14 Probanden eine Steigerung von 8,5 %. Eine in ähnlichem Ausmaß denkbare Steigerung der Plättchenaggregation ließe sich mit der qualitativen Methode des PAT kaum sichern. Denn bei schematischer orientierender Einteilung fallen bereits 20 % des gesamten Meßbereiches auf eine Stufe des PAT. Nur eine erhebliche Steigerung der Plättchenaggregation beziehungsweise -Agglutination könnte also mit dem PAT erfaßt werden. MUSTARD und MURPHY (97) konnten bei 7 starken Rauchern keine signifikante Änderung des Plättchenadhäsivitätsindex feststellen. Sie fanden jedoch eine verkürzte Überlebenszeit der Thrombozyten und einen erhöhten Plättchenumsatz in dem Zeitabschnitt mit Raucherlaubnis gegenüber dem Zeitabschnitt mit Rauchverbot.

Im Blutgerinnungssystem konnten diese Autoren mit einer Reihe von Untersuchungsmethoden nur geringe nicht signifikante Änderung nachweisen. Die Plättchenagglutination *in vitro* war allerdings eben signifikant beschleunigt in dem Zeitabschnitt in dem die Patienten rauchten, aber die Autoren räumen ein, daß dieser Befund möglicherweise artefiziell bedingt sein könnte. HORWITZ und WALDORF berichten über thrombelastographisch faßbare Veränderungen während des Rauchens (52). Auch GRASSI und CALTABIANO (36) fanden nach dem Rauchen einer Zigarette eine erhöhte Gerinnungsaktivität. Demgegenüber ergaben sich bei den Untersuchungen von BLACKBORN et al. (10) nach dem Rauchen von 2 Zigaretten keine Unterschiede.

Da Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blut sowohl bei Faktoren des Blutgerinnungssystems als auch des Blutstillungssystems bestehen, war es von Interesse, ob sich auch beim PAT hier Unterschiede ergeben. CRUZ und Mitarb. (27) haben im venösen Blut bei Durchströmungsversuchen an isolierten Hundebeinen einen Inhibitor gefunden, der im arteriellen Blut nicht enthalten war. Auch das Antithrombin III und die Antiblutthrombokinasen weisen im venösen Blut eine stärkere Aktivität auf als im arteriellen (SCHIMPF und Mitarb. (113)). Unterschiedlich im venösen und arteriellen Blut verhält sich auch die Fak-

tor VII-Aktivität (LASCH und Mitarbeiter (73)) und die Globalaktivität (SCHIMPF und LENHARD (114)).

In fast 2/3 unserer Fälle zeigte der PAT im arteriellen und venösen Blut die gleiche Stufe. Ein genauer zeitlicher Abstand zwischen Blutentnahme und Rotationsbeginn wurde bei diesen Untersuchungen noch nicht eingehalten. Da die Abweichungen des PAT zudem nicht gleichsinnig waren -einmal zeigte das venöse, einmal das arterielle Blut eine stärkere Aggregation bzw. Agglutination- vermuten wir, daß nicht ganz einheitlicher Zeitabstand zu dieser Differenz beigetragen haben kann.

Die erhobenen Befunde lassen also eher keinen wesentlichen Unterschied in der Aggregations- bzw. Agglutinationsfähigkeit der Thrombocyten zwischen arteriellem und venösem Blut vermuten.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

I. Das Problem "obliterierende Angiopathie und gesteigerte Plättchenadhäsivität sowie gesteigerte Plättchenaggregation" wird aufgeworfen. An Hand der Literatur Auseinandersetzung mit den Begriffen "Thrombocytenadhäsivität, -aggregation bzw. -agglomeration und -agglutination. Die Wirkung der Marcumarlangzeittherapie auf periphere Durchblutungsstörungen wird kurz gestreift und auf das Zigarettenrauchen als Teilursache organischer Angiopathie hingewiesen.

II. Der Plättchenagglutinationstest (= PAT) nach BREDDIN und BAUKE wurde vorwiegend bei Patienten mit angiographisch gesicherter peripherer Durchblutungsstörung (obliterierender Angiopathie) durchgeführt. Die Beurteilung der Plättchenagglutination erfolgt dabei mikroskopisch im Thrombocytenausbreitungspräparat nach 10-minütiger Rotation plättchenreichen Citratplasmas (im Wasserbad bei 37°C). Die Ergebnisse seien im folgenden angeführt:

1. Die Beobachtung, ob und wann im rotierenden PRP makroskopisch eine Klümpchenbildung auftritt, erlaubt weitgehend eine Voraussage des mikroskopischen Befundes: bei Fehlen einer makroskopischen Klümpchenbildung handelt es sich mikroskopisch um Stufe I oder II (normal); tritt die Klümpchenbildung erst gegen Ende der 10-minütigen Rotationszeit ein, liegt meistens Stufe III vor (leicht pathologisch), bei Stufe IV und V (schwer pathologisch) erfolgt die Klümpchenbildung früher, meist bereits innerhalb der ersten 5 Minuten Rotationsdauer. Bei Zeitmangel könnte deshalb auf die Herstellung von Thrombocytenausbreitungspräparaten und ihre mikroskopische Beurteilung verzichtet werden. (Der makroskopischen Klümpchenbildung entspricht mikroskopisch ein Plättchenaggregat oder -agglutinat).

2a. Bei peripheren Gefäßerkrankungen ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Ergebnis des PAT zwischen Patienten mit und ohne Marcumarbehandlung:

Von 83 Fällen, die unter Marcumarlangzeittherapie standen, zeigten 29 Stufe I oder II, 16 Stufe III, 38 Stufe IV oder V. Bei 32 Patienten ohne Marcumarbehandlung fand sich in 11 Fällen Stufe I oder II, in 13 Stufe III und in 8 Stufe IV oder V.

Allerdings weist die Patientengruppe mit Marcumarbehandlung ein höheres Durchschnittsalter auf (59 J.) als die Patientengruppe ohne Marcumartherapie (48,5 J.).

b. Bei Patienten mit Marcumarbehandlung ist keine feste Beziehung zwischen dem Ausfall des PAT und der Höhe des Quickwertes erkennbar.

3. Bei 29 überwiegend männlichen Personen (von denen 25 an OA leiden) wurde der PAT vor dem Rauchen und 5 Minuten nach dem Rauchen einer Zigarette durchgeführt. Überwiegend zeigt der PAT vor und nach dem Rauchen (im arteriellen und venösen Blut) beim betreffenden Patienten die gleiche Stufe. Im übrigen findet sich nach dem Rauchen teils eine Steigerung, teils eine Verminderung der Agglomeration bzw. Agglutination (um $1/2$ bis 1 Stufe).

4. Der Vergleich zwischen arteriellem und venösem Blut (einmal vor, zum andern Mal nach dem Rauchen durchgeführt bei 16 Personen, ergibt Übereinstimmung des PAT-Ergebnisses in fast $2/3$ der Fälle. Es konnte kein signifikanter Unterschied des PAT mit arteriellem und venösem Blut festgestellt werden.

5. Der Ausfall des PAT erscheint in individuell unterschiedlichem Ausmaß abhängig von der Zeitdauer zwischen Blutentnahme und Beginn der Rotation - wenn das Citratblut bzw. -Plasma bis zum Rotationsbeginn Zimmertemperaturverhältnissen ausgesetzt ist. Während normalerweise der PAT innerhalb einiger Stunden Stufe I oder II zeigt, kann er beispielsweise in manchen Fällen zunächst Stufe I oder II ergeben, einige Zeit später jedoch Stufe III oder IV oder V, also zunächst normale, später pathologische Werte - ohne daß es zu einer Spontanagglutination infolge bakterieller Verunreinigung gekommen wäre. In anderen Fällen kann der PAT bereits $1/2$ Stunde nach Blutentnahme starke Agglutination zeigen (Stufe V).

III. Diskussion der Ergebnisse.

Herrn Prof. Dr. W. SEITZ danke ich für die Überlassung des Patientengutes der Med. Poliklinik, Herrn Prof. Dr. H. HESS für das Thema und die lebenswürdigen Anregungen bei der Arbeit und deren Abfassung.

Weiter möchte ich Herrn Prof. Dr. N. GOOSSENS, der mir freundlicherweise die Methode vor der Veröffentlichung übermittelt hat, und Fräulein R. STURM, die mir bei den Blutentnahmen geholfen hat, meinen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef, Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. K. SALLER, ohne dessen großzügiges Verständnis mir zeitlich die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMSON D.J., ZAYAS A.M., CANNING J.R. and EDINBURG, J.J.:
Thrombngitis obliterans: A true clinical entity.
Amer. J. Cardiol. 12, 107-118 (1963).
2. ALEXANDER, B.:
Laboratory tests in control of anticoagulant therapy.
J. Amer. Med. Ass. 180, 776 (1962).
3. ALEXANDER, B., R. GOLDSTEIN, L. RICH, A. G. le BALLOC'H,
L. K. DIAMOND und W. BORGES:
Congenital afibrinogenemia. A study of some basic
aspects of coagulation.
Blood 9 (1954) 843.
4. ALLEN, E. V., BARKER N. W. and HINES E. A.:
Peripheral Vascular Diseases 2nd ed.
Saunders Philadelphia 1955.
5. APITZ K.: Thrombose als Gerinnung.
Klin. Wschr. 1785 (1938).
6. ASCHOFF L.:
Thrombose und Embolie.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisf. forsch., 7. Tagung, Dresden
(1934), 11.
7. ASHBY P., A. M. DALBY und J. MILLAR referiert in Deutsches
Ärzteblatt 39/65 S. 2048.
8. BETTMAN J. W., V. FELLOWS and P. CH' O:
The effect of cigarette smoking on the intraocular circula-
tion.
A. M. A. Arch. Ophthal., 59: 481 (1958).
9. BIZZOZERO J.:
Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen
Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung.
Virch. Arch. Path. Anat., 90, 261 (1882).
10. BLACKBURN, H., ORMA E. HÄRTEL G. und PUNSAR S.:
Tobacco smoking and blood coagulation.
Acute effect on plasma stypven time.
Amer. J. med. Sci. 238, 448 (1959).
11. BORN, G. V. R.:
Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate
and its reversal.
Nature 194: 927 (1962).

12. BORN G.V.R.:
Strong inhibition by 2-chloroadenosine of the aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate.
Nature 202 : 95 (1964).
13. BREDDIN K.:
Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität.
Thromb. Diath. Haem. 12, 269 (1964).
14. BREDDIN K. und BAUKE J.:
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten
Blut 11, 144 (1965).
15. BREDDIN K. und BÜRCK K.H.:
Zur Klinik der Thrombozytenfunktionsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Ausbreitungsfähigkeit der Thrombocyten an silikonisierten Glasflächen.
Thromb. Diath. haem. 9, 525 (1963).
16. BREMER F.W.:
Die Gefäßwirkung von Nikotin in Haut und Skelettmuskel.
Z. Kreislaufforschung 51, 255 (1962).
17. BREMER F.W. und FELIX W.:
Über Kreislaufwirkungen von Nikotin (I).
Lokale Gefäßwirkungen in Haut und Skelettmuskel der Katze.
Z. Biol. 111, 379 (1960).
18. BREMER F.W. und FELIX W.:
Über Kreislaufwirkungen von Nikotin (II).
Herz- und Kreislaufreaktionen durch Erregung afferenter Strukturen.
Z. Biol. 112, 127 (1960).
19. BRIDGES J.M., A.M.DALBY, J.H.D.MILLAR, J.A.WEAVER:
An effect of D-Glucose on platelet stickness.
Lancet I (1965) 75.
20. BRONTE-STEWART B.:
Cigarette smoking and ischaemic heart disease.
Brit. Med. J. 1, 379 (1961).
21. G.L.BROWN und GRAY J.A.B.:
Some effects of nicotine-like substances and their relation to sensory nerve endings.
J. Physiol. 107, 306 (1948).
22. BRUCE J., J.R.MILLER and D.R.HOOKER:
The effect of smoking upon the blood pressure and upon the volume of the hand.
Amer. J. Physiol. 24, 105 (1909).

23. BÜCHNER F.: Die allgemeine Pathologie des Blutkreislaufes in Handbuch der allgemeinen Pathologie F. Büchner, E. Letterer, F. Roulet, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961 V/1 S. 791, Springer Verlag.
24. CLAYTON S., BORN G. V. R. and M. J. CROSS: Inhibition of the aggregation of blood platelets by nucleosides.
Nature 200 : 138 (1963).
25. CROSS M. J., G. V. R. BORN and S. CLAYTON: Twelfth Annual Symposium on Blood: the Aggregation of Platelets by Adenosine Diphosphate.
Thromb. Diath. haem. 11 (1964) 301.
26. CORELLI F.: Il morbo di Buerger, malattia da fumo di tabacco, guarisce con la sola cura medica.
Minerva Med. 55, 1839-1846 (1964).
27. CRUZ W. O., J. R. MAGALHAES, L. MEIS: Inhibitory effect of some plasma protein fractions, when added to hemostatic arterial blood.
Blood 16, 1433 (1960).
28. DALE H. H. und LAIDLAW P. P.: The significance of the supra-renal capsules in the action of certain alkaloids.
J. Physiol. 45, 1 (1912).
29. DONAT K.: Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.
Med. Welt Nr. 37, 2083 (1965).
30. W. W. DOUGLAS und GRAY J. A. B.: The excitant action of acetylcholine and other substances on cutaneous sensory pathways and its prevention by Hexamethonium and D-Tubocurarine.
J. Physiol. 119, 118 (1953).
31. EBERTH J. C. und SCHIMMELBUSCH C.: Experimentelle Untersuchungen über Thrombose.
Virchows Arch. path. Anat. 103, 39 (1886).
32. EDWARDS F., Th. Mc KEOWN and A. G. WHITFIELD: Association between smoking and disease in men over sixty.
Lancet I (1959) 196.
33. FONIO A.: Zytologie und Physiologie der Thrombocyten.
In L. Heilmeyer u. A. Hittmair: Handbuch der gesamten Hämatologie, 1. Band, 1. Teil, 313, Urband und Schwarzenberg 1957, München, Berlin, Wien.

34. GAARDER, A., J. JONSEN, S. LALAND, A. HELLEM and P. A. OWRE
Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the
adhesiveness of human blood platelets.
Nature 192 : 531 (1961).
35. GAARDER A., S. LALAND:
Hypothesis for the aggregation of platelets by nucleoti
Nature 202 (1964: 909.
36. GRASSI B. und CALTABIANO S.:
Effetto della fatica, del fumo e della perfrigerazione
su la coagulazione del sangue.
Rass. Fisiopat. clin. ter. 1956, 28, 755.
37. HARKAVY J.: Hypersensitiveness to tabacco and biopsy studies
of skin reactions in vascular disease.
J. Allergy S. Louis 9, 475 (1938).
38. HARRINGTON W. J.:
Sang 25 (1954) 712
The clinical significance of antibodies for platelets.
39. HASLAM R.: Role of adenosine diphosphate in the aggregation of
human blood platelets by thrombin and by fatty acids.
Nature 202 : 765 (1964).
40. HASSE H. M.: Statistische Daten zur Prognose der arteriellen Ver-
schlußkrankheiten, S. 609 in Angiologie von Ratschow I
Stuttgart 1959.
41. HEGGLIN R. und KEISER G.:
Über Rauchen und Coronarerkrankungen,
Schweizer Med. Wschr. 3, 53 (1955).
42. HEINE H.: Möglichkeiten der Therapie bei organischen arteriel-
len peripheren Durchblutungsstörungen.
Dtsch. Gesundheitswesen 17, 2160 (1962).
43. HEINE H.: Therapieresultate bei arteriellen Durchblutungsstö-
rungen im Stadium IV.
Die Mediz. Welt 14, 700 (1966).
44. HELLEM A. J.:
Demonstration of a substance in the red cells affecting
the adhesiveness of blood platelets.
Proc. VII Congr. int. Soc. Hemat. Rome 1958.
45. HELLEM A. J.:
The adhesiveness of human blood platelets in vitro.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12 suppl. 51 (1960).

46. HELLEM A.J.:
The influence of adenosine diphosphate (ADP) on platelet adhesiveness in vitro.
Vasc. Symposium biological aspects of occlusive vascular disease, Cambridge (1962).
47. W.E.HERRELL und CUSICK P.Z.:
Vascular and retinal abnormalities following inhalation of tobacco smoke. Preliminary report,
Proc. Mayo Clin., 13 : 273 (1938).
48. HERSHEY F.B., PAREIRA M.D. and AHLVIN R.C.:
Quadrilateral peripheral vascular disease in the young adult.
Circulation 26, 1261 (1962).
49. HESS H.:
Organische Durchblutungsstörungen der Gliedmaßen, Therapiewoche 13, 19, 936 (1963).
- 50a.HESS H.:
Klinik und konservative Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen,
Regensburg arztl. Fortbildung 13, 4, 219 (1965).
- 50b.HESS H.:
Symposion der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Arterienerkrankung am 19. und 20.11.1964 in München,
Med. Welt Nr.16/65, S.863.
51. HORLICK L.: The adhesive index, a measure of platelet stickiness. Its response to myocardial injury and to anticoagulant treatment. In: Anticoagulants and Fibrinolysins. International Symposium Ontario Heart Foundation and University of Toronto Febr. 1961 S.56.
52. HORWITZ O. und WALDORF D.S.:
Effect of tobacco smoking on the clotting process in man as measured by thrombelastography.
Circulation 22, 765 (1960).
53. HOVIG T.:
Release of a platelet aggregating substance (Adenosine Diphosphate) from rabbit blood platelets induced by saline "extract" of tendons.
Thromb. Diath. Haem. 9, 264, 1963.
54. HOVIG T.:
The Effect of Calcium and Magnesium on Rabbit Blood Platelet Aggregation in vitro.
Thromb. Diath. Haem. 12, 179, 1964.
55. HOVIG T.:
The effect of various enzymes on the ultrastructure, aggregation and clot retraction ability of rabbit blood platelets.
Thromb. Diath. Haem. 13 : 84 (1965).

56. HUMMEL K. und Th. HALSE:
Über Thrombocytenlabilisierung durch polymere
Substanzen zur medikamentösen Hämostase.
Zschr. exper. Med. 124, 152 (1954).
57. HURN M., BARKER N.W. and MANN F.D.:
Variations in prothrombin and antithrombin in pa-
tients with thrombosing tendencies.
Am. J. Clin. Path. 17, 709 (1947).
58. JOHNSON Sh.A. und SCHNEIDER Ch.L.:
The existence of antifibrinolysin activity in platelets.
Science 117, 229 (1953).
59. JOHNSON W.M.:
Tobacco smoking. A clinical study.
J. Amer. med. Ass., 93 : 665 (1929).
60. JÜRGENS R.: Funktionen der Thrombocyten.
Handbuch der gesamten Hämatologie von Heilmeyer L.
und A.Hittmair, 1. Band, 1. Teil: 268.
61. JÜRGENS R.: Normale und pathologische Blutstillungsregulationen.
Schweiz. med. Wschr. 74:113 (1944).
62. JÜRGENS R. und BRAUNSTEINER H.:
Zur Pathogenese der Thrombose.
Schweiz. med. Wschr. 80, 1388 (1950).
64. KÄSER-GLANZMANN R. und LÜSCHER E.F.:
The mechanism of platelet aggregation in relation to
hemostasis.
Thromb. Diath. haemorrh. 7:480 (1962).
64. KAMIYA K.: Buerger's disease. Vascular diseases 1, 186 (1964).
65. KARVONEN M., ORMA E., KEYS A., FIDANZA F. and BROZEK J.:
Cigarette smoking, serum cholesterol, blood pressure
and body fatness.
Observations in Finland. Lancet 1 (1959) 492.
66. KERSHBAUM A., BELLET S., CAPLAN R.F. und FEINBERG L.J.:
Effect of cigarette smoking on free fatty acids in pa-
tients with myocardial infarction.
Circulation 24, 970 (1961).
67. KERSHBAUM A., BELLET S., R.F. CAPLAN and H. SANDBERG:
Effect of cigarette smoking on the fibrinolytic activity
of plasma in the human subject.
Circulation 24, 970 (1961).

68. KOTTINEN A. und RAJASALMI M.:
Effect of heavy cigarette smóking on postprandial triglycerides, free fatty acids and cholesterol.
Brit. med. Journal 1, 850 (1963).
69. KOPP H. und E. MÖLLER:
Klinische Erfahrungen mit der Langzeitantikoagulantientherapie.
Med. Welt Nr. 27, 1492 (1965).
70. KOWALSKI E., M. KOPEC and Z. WEGRZYNOWICZ:
Influence of fibrinogen degradation products (FDP) on platelet aggregation, adhesiveness and viscous metamorphosis.
Thromb. Diath. haemorrh. 10, 406 (1963).
71. KREUZIGER H., HEINECKER R., KEMPER F.:
Über den Einfluß des Zigarettenrauchens auf den Kreislauf.
Z. Kreislaufforschung 44, 879 (1955).
72. LANGLEY J.N. and W.L.DICKINSON:
On the local paralysis of peripheral ganglia and on the connection of different classes of nerve fibres with them.
Proc. Roy Soc. (London) 46: 423 (1889).
73. LASCH H.G., I. PFISTERER, K. SCHIMPF:
Über das Verhalten des Gerinnungsfaktors VII im Kreislauf der Katze.
Acta haemat. (Basel) 17: 280 (1957).
74. LAVENNE F.: Artérites juvéniles diffuses et maladie de Buerger.
Malattie Cardiovascolari 4: 315 (1963).
75. LEHMANN W., JÜRGENS J. und ERIKSSON:
The platelet function of the thrombopathy on the Aland Islands.
Thromb. Diath. haem. 12, 148 (1964).
76. LOELIGER E.A., B. van der ESCH, M.J. MATTERN and A.S.A. den BRABANDER:
Behaviour of factors II, VII, IX, and X during long-term treatment with coumarin.
Thromb. Diath. Haem. 9, 74 (1963).
77. LÜSCHER E.F.:
Viscous metamorphosis of blood platelets and clot retraction.
Vox sang. 1: 133 (1956).

78. LUND F.: Antikoagulantia vid perifer artärsjukdomar.
Nord. med. 55:667 (1956).
79. MC DONALD L.:
Blood coagulation, thrombosis and atherosclerosis
in ischaemic heart disease.
Proc. Roy. Soc. Med. 53, 35 (1960).
80. L. MC DONALD und EDGILL M.:
Coagulability of the blood in ischaemic heart-disease.
Lancet II 457 (1957).
81. MC KUSICK, V.A., HARRIS W.S., OTTESEN O.E. and GOODMAN R.M.
GOODMAN R.M.:
The Buerger syndrome in the United States.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 110:145 (1962).
82. MARX R., IBROHM H. und STANISLAWSKI F.:
Die Färbung folien- und glasadhärenter ausgebrei-
teter Thrombocyten. Ein Verfahren zur verbesserten
lichtmikroskopischen Thrombocytenanalyse.
Blut 6, 335 (1960).
83. MARX R.:
Zur Methodik der vergleichend-quantitativen Bestim-
mung der Thrombocytenausbreitung auf genormten
Oberflächen.
Klin. Wochenschrift 42, 13, 634 (1964).
84. MARX R.:
Diskussionsbemerkung beim 6. Symposion der dtsh.
Arbeitsgem. für Blutgerinnungsforschung, Erlangen
1962 in Witte S.: Hämostase-Thrombogenese-Phar-
makologisch wirksame Gerinnungsprodukte,
Schattauer-Verlag Stuttgart 44 (1963).
85. MARX R.:
Symposion der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für
Arterienerkrankungen am 19. u. 20. 11. 64 in Mün-
chen.
Die Med. Welt 16/65, 863.
86. MERSKEY C., GORDON H., and LACKNER H.:
Blood coagulation and fibrinolysis in relation
to coronary heart disease. A comparative study
of normal white men, white men with overt coronary
heart disease and normal Bantu men.
Brit. M.J. 1, 219 (1960).
87. MITCHELL J.R.A. and SHARP A.A.:
Platelet clumping in vitro.
Brit. J. Haemat. 10:78 (1964).

88. MIESCHER P.:
Immunophagocytose des éléments cellulaires dans le sang.
Schweiz. Med. Wschr. 83 (1953), 216.
89. MIESCHER P.:
Nucléophagocytose et phénomène L.E.
Schweiz. Med. Wschr. 83 (1953), 1042.
90. MIESCHER P.:
Nouvelles acquisitions dans les réactions immunologiques concernant les leucocytes et les plaquettes.
Schweiz. Med. Wschr. 83 (1953), 1185.
91. MOOLTEN S.E., L.VROMAN and G.M.S.VROMAN:
Adhesiveness of blood platelets in thromboembolism and hemorrhagic disorders. II. Diagnostic and prognostic significance of platelet adhesiveness.
Am. J. clin. path. 19, 814 (1949).
92. MORAWITZ P.:
Thrombose, Verh. Dtsch. Ges. Kreisf. forsch. 7. Tagung, Dresden 1934, 80.
93. MORAWITZ P. und JÜRGENS R.:
Gibt es eine Thrombasthenie?
Münch. med. Wschr. 1930, 2001.
94. E.A.MURPHY und MUSTARD J.F.:
Coagulation tests and platelet economy in atherosclerotic and control subjects.
Circulation 25, 114 (1962).
95. MUSTARD J.F.:
Blood coagulation in subjects with and without clinical evidence of atherosclerotic vessel disease.
Canad. M.A.J. 79, 554 (1958).
96. MUSTARD J.F.:
Platelets, thrombosis and vascular disease.
Canad. M.A.J. 85, 621 (1961).
97. MUSTARD J.F. und E.MURPHY:
Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man.
Brit. Med. J. 1, 846 (1963).
98. MUSTARD J.F., MURPHY M.D., ROWSELL H.C. und DOWNIE H.G.:
Factors influencing thrombus formation in vivo.
Amer. J. Med. 33, 621 (1962).

99. NAEGELI O.:
Lehrbuch der klin. Haematologie 1931, 423.
100. NOWICKI L., K.W.SCHNEIDER und M.REIMERS:
Veränderungen von Gerinnungsfaktoren unter Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien und bei Leberzirrhosen.
Blut, 13, 36 (1966).
101. O'BRIEN J.R.:
Blood coagulation before and after a fatty meal in patients with coronary artery disease and in healthy controls.
Lancet 1 (1958) 410.
102. O'BRIEN J.R.:
Platelet aggregation. Part. I: Some effects of the adenosine phosphate s, thrombin and cocaine upon platelet adhesiveness.
J. clin. Path. 15:446 (1962).
103. O'BRIEN J.R.:
A comparison of platelet aggregation produced by seven compounds and a comparison of their inhibitors.
J. clin. Path. 17:275 (1964).
104. ÖDEGAARD A.E., B.A.SKALHEGG und J.HELLEM:
ADP-induced plateletadhesiveness as a diagnostic test in von Willebrand's disease.
Thromb. Diath. hemorrh. 11, 23 (1964).
105. ÖDEGAARD A.E., SKALHEGG B.A., HELLEM, J.:
Increased activity of anti-Willebrand factor in diabetic plasma.
Thromb. Diath. hemorrh. 11, 27 (1964).
106. ÖLLGAARD E.:
Macroscopic studies of platelet aggregation. Nature of an aggregating factor in red blood cells and platelets.
Thromb. Diath. haem. 6, 86 (1961).
107. OWREN P.A.:
Thromboseproblemer.
Nord. Med. 12:41 (1964).
108. PARKINSON J. and KOEFOD H.:
The immediate effect of cigarette smoking on healthy men and on cases of 'soldier's heart'.
Lancet 193 (1917) 232.

109. PERLICK E. und ENGER H.:
Grundsätzliches zur internen Behandlung der peripheren Verschußkrankheiten des arteriellen Gefäßsystems.
Internist 2 (1961) 717.
110. PINNIGER J. L. and PRUNTY F. T.:
Some observations on the blood clotting mechanism. The role of fibrinogen and platelets with reference to a case of congenital afibrinogenemia.
Brit. J. Exper. Path. 27, 200 (1946).
111. QUICK A. J.: The coagulation mechanism.
Am. J. Clin. Path. 19, 1016 (1949).
112. RATSCHOW M.:
Angiologie, Thieme-Verlag Stuttgart 1959, S. 230.
113. SCHIMPF KL., H. GRAMLICH, A. TÜRK:
Untersuchungen zur Funktion der Anti-plasmathrombokinase.
Z. ges. exp. Med. 133, 123 (1960).
114. SCHIMPF KL., J. LENHARD:
Untersuchungen zur Funktion des Antithrombins III. Thrombos. Diathes. haemorrh. 6:50 (1961).
115. SCHLIEPHAKE E. und F. RENK:
Der Einfluß des Rauchens auf die Kreislauffunktion.
Dtsch. med. Wschr. 69 (1943) 245.
116. SHERMER R. W., R. G. MASON, R. H. WAGNER, K. M. BRINKHOUS:
Studies on thrombin-induced platelet agglutination.
J. exp. Med. 114:905 (1961).
117. SHIMAMOTO u. Mitarb.:
Persönliche Mitteilung an Mustard und Murphy, zitiert nach Mustard und Murphy: Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man.
Brit. med. J. 1, 846 (1963).
118. B. A. SKALHEGG, HELLEM A. J., ØDEGAARD A. E.:
Investigations on adenosine diphosphate (ADP) induced platelet adhesiveness in vitro. Part II Studies on the mechanism.
Throm. Diath. haem. 11:305 (1964).
119. M. SPOONER und MEYER O. O.:
The effect of dicumarol on platelet adhesiveness.
Amer. J. of Physiol. 142, 279 (1944)

120. STARLINGER W. und SAMETNIK K.:
Über die Entstehungsbedingungen der spontanen
Venenthrombose.
Klin. Wschr. (1927) 1269.
121. TILLGREN C.:
Obliterative arterial disease of the lower limbs.
IV. Evaluation of longterm anticoagulant therapy.
Acta med. scand. 178, 203 (1965).
122. TZANCK A. und DAUSSET J.:
Sem. hop. Paris 28 (1952) 793,
Immuno-hematologie et clinique: les maladies
d'auto-agression.
123. VENULET F.:
Raucherschäden durch Ascorbinsäureverlust.
Med. Klinik 24, 959 (1954).
124. WALCHER A., GOOSSENS N., HESS H. und STUMPF W.:
Heparintoleranz und Gerinnungsfaktoren bei obliterie-
render Arteriopathie.
Klin. Wschr. 18, 952 (1960).
125. WATTS D.T.:
The effect of nicotine and smoking on the secretion
of epinephrine.
Ann. New York Acad. Sci 90, 74 (1960).
126. WENGER R.: Schädigung von Herz und Kreislauf durch Nikotin.
Wien. Med. Wschr. 104, 89 (1954).
127. WITTE S.: Die biologische Bedeutung der Blutgerinnung beim
Menschen. In: Bauer, K.F.: Medizinische Grundla-
genforschung Band III, Thieme Verlag Stuttgart 1960,
S. 521.
128. WITTE S.: Diskussionsbemerkung beim 6. Symposion der deut-
schen Arbeitsgem. für Blutgerinnungsforschung
Erlangen 1962 in Witte S.: Haemostase-Thromboge-
nese-Pharmakologisch wirksame Gerinnungsprodukte,
Schattauer-Verlag-Stuttgart S. 44 (1963).
129. WRIGHT I.S.:
The clinical value of human capillary studies. In fever,
mental deficiency, nephritis, vascular diseases,
clubbed fingers, arthritis, tobacco smoking and
argyria.
J. Amer. med. Ass., 101:439 (1933).

130. WRIGHT I.S.:
Vascular Diseases, Clinic and Practice, New York,
Year Book Publishers, Inc. Chicago 1949 S.149-158.
131. ZUCKER M.B. and BORELLI J.:
Platelet clumping produced by connective tissue
suspensions and by collagene.
Proc. Soc. exp. Biol. 109:779 (1962).
132. BURN, J.H.: The action of nicotine on the peripheral circulation.
Ann. New York Acad. Sci. 90, 81 (1960).

LEBENS LAUF

Geboren am 11.2.1931 in Wettenhofen/Opf. als 3. Kind des Landwirts Johann Seitz und seiner Ehefrau Anna, geb. Lehner.

Volksschule 1937-1943 in Sulzbürg/Opf.

Mädchenoberschule Neumarkt/Opf. 1943-1945. Danach Oberrealschule Neumarkt/Opf., hier 1950 Reifeprüfung.

Medizinstudium in Erlangen (1950/51-1953), München (1953/54) und Würzburg (1954-1956). Medizinisches Staatsexamen 1957 in Würzburg. Medizinalassistententätigkeit im Kreiskrankenhaus Rinteln/Weser (10 Monate Innere Medizin), in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen (11 Monate) und in der Städtischen Frauenklinik Nürnberg (4 Monate).

Ärztliche Approbation 31.1.1960. Vom 1.9.1960-31.8.1962 als Assistenzärztin im Tuberkulosekrankenhaus für Südbaden der LVA Baden, Luisenheim/Friedrichsheim.

Seit 1.10.1962 bin ich am Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München, seit 1.10.1963 als Verwalterin einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

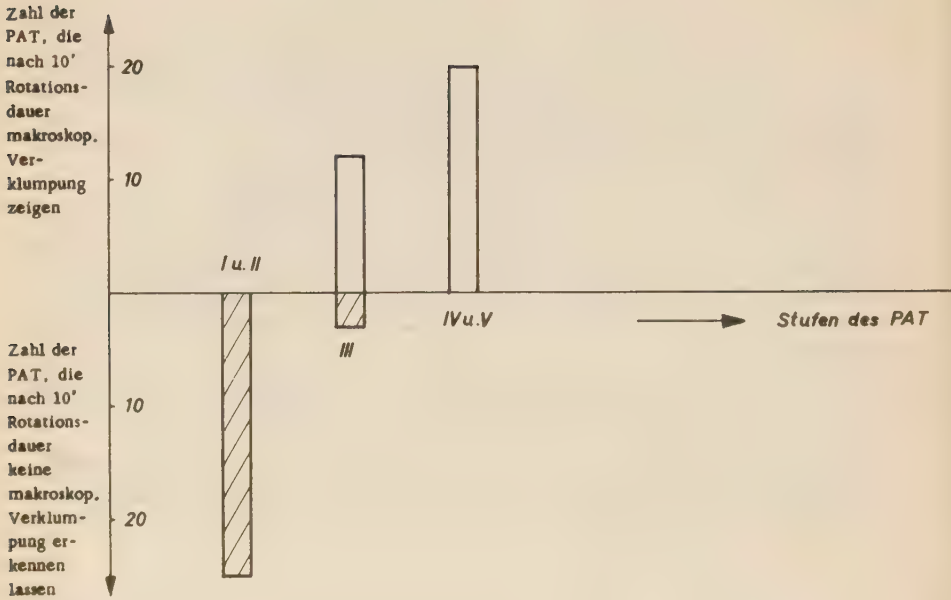


ABBILDUNG 1:

Beziehungen zwischen mikroskopischer Stufe des PAT und makroskopisch sichtbarer Klümpchenbildung nach 10 minütiger Rotationsdauer.

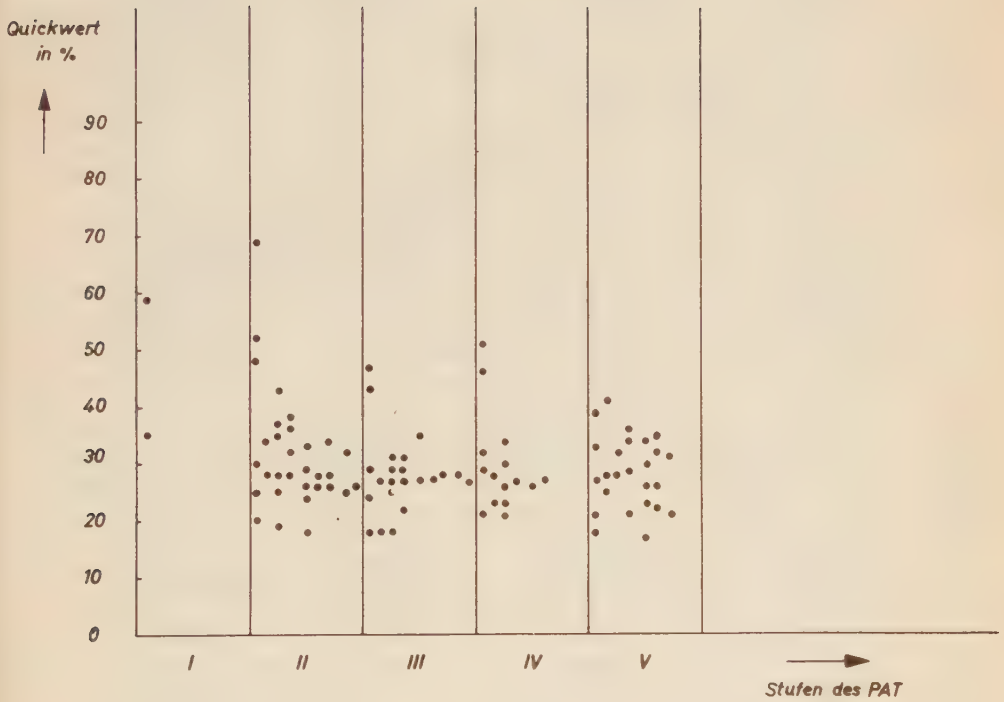


ABBILDUNG 2:

Zwischen Höhe des Quickwertes (bei 95 Marcumarpatienten) und Stufe des PAT läßt sich keine Relation erkennen.

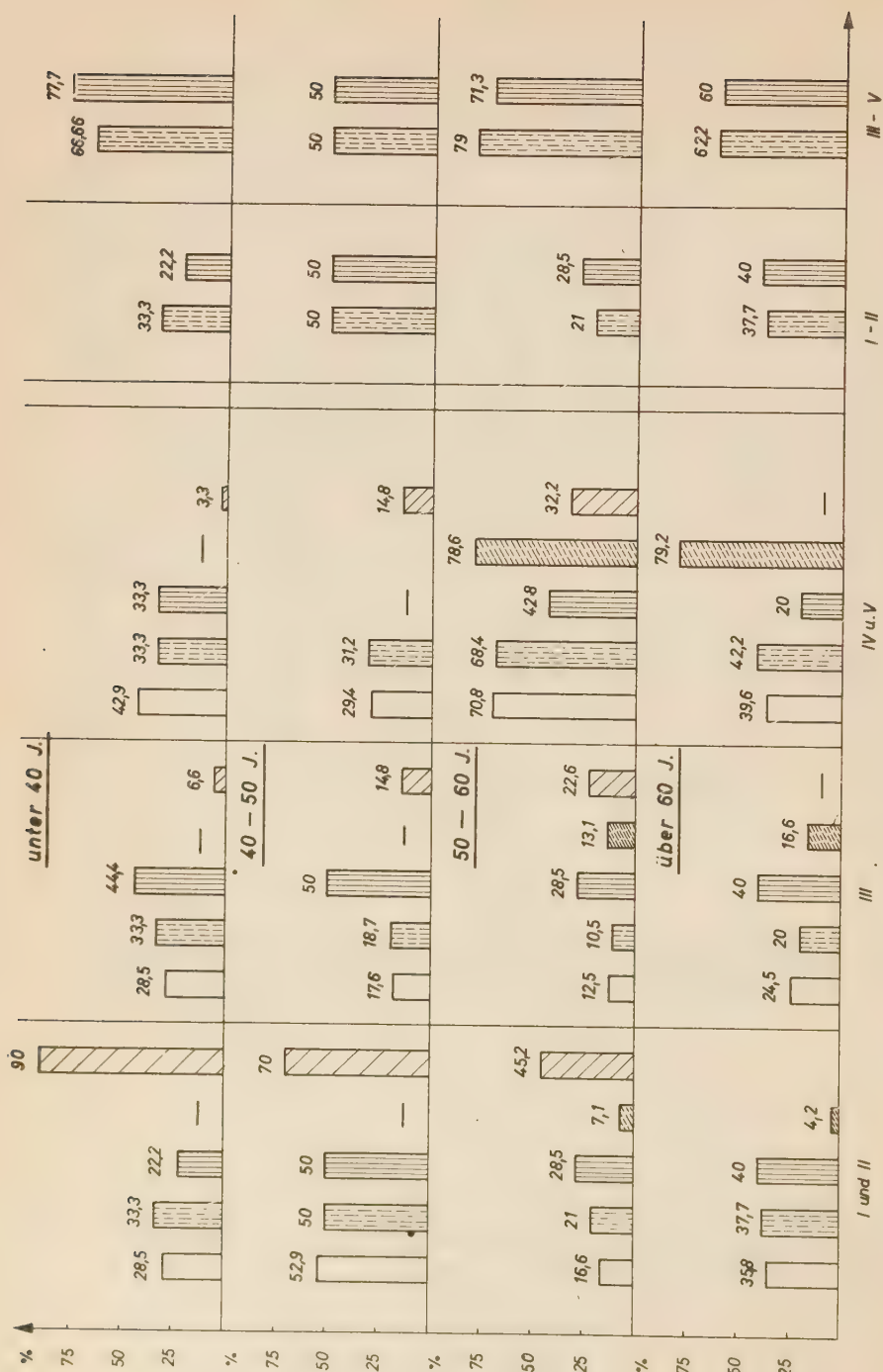


ABBILDUNG 3 A

ABBILDUNG 3 B

Abbildung 3:

A und B: Ergebnisse des PAT in den verschiedenen Altersstufen

A. Stufen des PAT zusammengefaßt in 3 Gruppen;

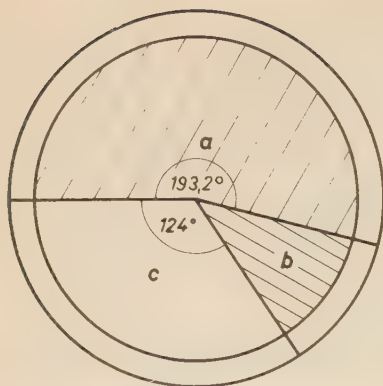
1. Gruppe Stufen I + II (normal)
2. Gruppe Stufe III (leicht pathologisch)
3. Gruppe Stufen IV + V (schwer pathologisch)

- a) bei sämtlichen unter Marcumarbehandlung stehenden untersuchten Patienten 
- b) gesondert bei den Patienten, die wegen peripherer Gefäßerkrankung unter Marcumartherapie stehen 
- c) bei Patienten mit peripherer Gefäßerkrankung ohne Marcumarbehandlung 
- d) Vergleichswerte von Breddin und Bauke für manifest Arteriosklerose-
kranke  und für Normalpersonen 

B. Stufen des PAT zusammengefaßt in 2 Gruppen;

1. Gruppe: PAT nicht pathologisch (Stufen I + II)
2. Gruppe: PAT pathologisch (Stufen III + IV + V)

bei unseren peripheren Durchblutungsstörungen ohne  und mit  Marcumarbehandlung.



53,8% : 11,5% : 34,6% = a : b : c

14 : 3 : 9 = a : b : c

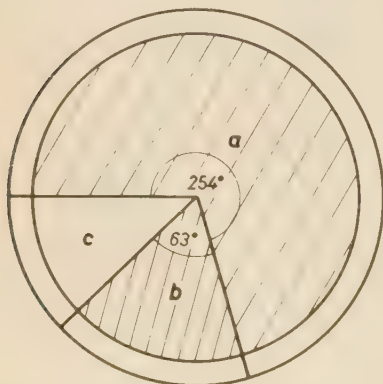
ABBILDUNG 4: Ergebnisse beim Rauchversuch;

PAT mit venösem Blut der oberen Extremität (bei 26 Personen)

a) vor und nach dem Rauchversuch praktisch kein Unterschied des PAT: bei 14 Personen

b) Steigerung der Agglomeration bzw. Agglutination nach dem Rauchen: bei 3 Personen (Steigerung um 1/2 Stufe bei 2 Personen, um 1 Stufe bei 1 Person)

c) nach dem Rauchen Verminderung der Agglomeration bzw. Agglutination: bei 9 Personen (Verminderung um 1/2 Stufe bei 5 Personen, um 1 Stufe bei 4 Personen).



70,5% : 17,6% : 11,7% = a : b : c

12 : 3 : 2 = a : b : c

ABBILDUNG 5: Ergebnisse beim Rauchversuch;

PAT mit arteriellem Blut aus der unteren Extremität (bei 17 Personen)

a) vor und nach dem Rauchen kein Unterschied des PAT: bei 12 Personen

b) nach dem Rauchen Steigerung der Agglomeration bzw. Agglutination: in 3 Fällen (2 mal um 1/2 Stufe, 1 mal um 1 Stufe)

c) Verminderung der Agglomeration bzw. Agglutination um 1 Stufe in 2 Fällen.

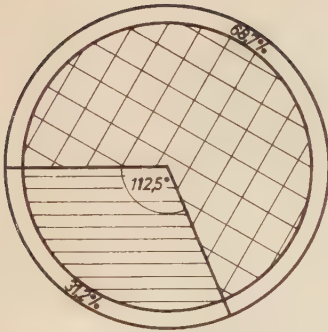


ABBILDUNG 6a

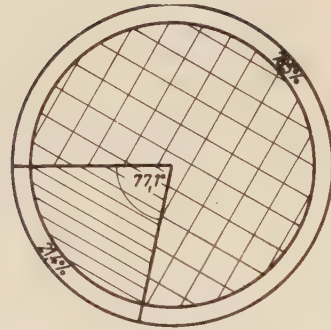


ABBILDUNG 6b

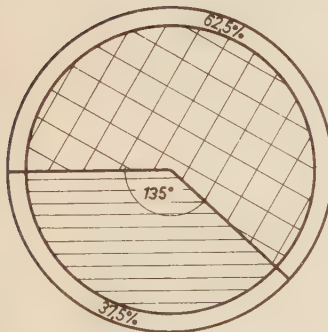


ABBILDUNG 7a

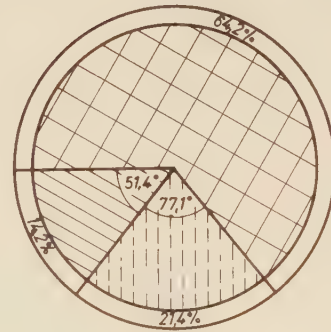


ABBILDUNG 7b

 = gleiche Stufe des PAT
im art. u. venös. Blut
 = ungleiche Stufe des PAT
im art. u. venös. Blut

 = Steigerung der Aggregation
bzw. Agglut. im ven. Blut
 = Verminderung der Aggreg.
bzw. Agglut. im venös. Blut

ABBILDUNG 6 und 7: Graphische Darstellung der Ergebnisse des PAT im arteriellen und venösen Blut.

ABBILDUNG 6 vor dem Rauchen:

- a) in 11 von 16 Fällen deckt sich das Ergebnis des PAT mit arteriellem und venösem Blut (arterielles Blut aus der unteren Extremität, venöses aus der oberen und bzw. oder unteren Extremität);
- b) in 3 von 14 Fällen zeigt das venöse Blut der vena cubitalis eine stärkere Agglomeration beziehungsweise Agglutination nach Rotation als das Blut der a.femoralis (je 1 Stufe des PAT)

ABBILDUNG 7 nach dem Rauchen:

- a) in 10 von 16 Fällen fällt der PAT im arteriellen und venösen Blut gleich aus (arterielles Blut aus der unteren, venöses Blut aus der oberen und beziehungsweise oder unteren Extremität);
- b) in 5 von 14 Fällen unterschiedlicher Ausfall des PAT mit Blut der a.femoralis und der vena cubitalis; in 3 Fällen zeigt das Blut der vena cubitalis eine geringere, in 2 Fällen eine stärkere Aggregation beziehungsweise Agglutination als das Blut der a.femoralis.

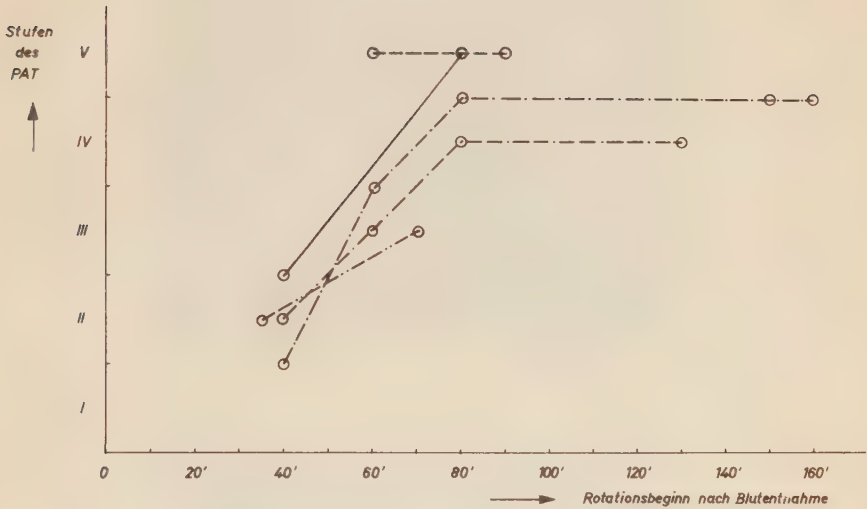


ABBILDUNG 8:

Ausfall des PAT in Abhängigkeit vom Alter des PRP in Wiederholungsversuchen bei der gleichen Normalperson (♀, 34 J.) an verschiedenen Tagen. Aufbewahrung des PRP bis zum Rotationsbeginn bei Zimmertemperatur.

Die Untersuchungspunkte jeweils einer Kurve beziehen sich auf dasselbe PRP, das in entsprechend viele Portionen aufgeteilt wurde.

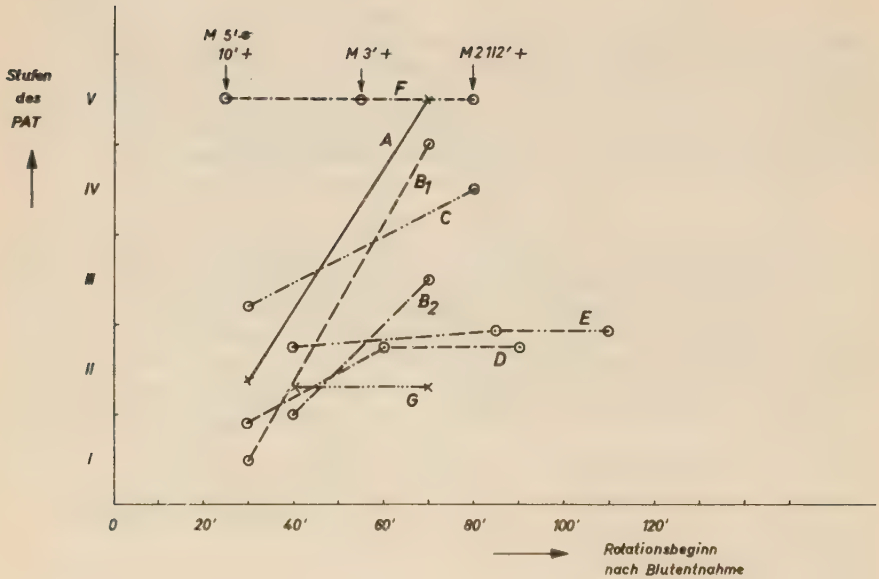


ABBILDUNG 9:

Ausfall des PAT in Abhängigkeit vom Alter des PRP bei verschiedenen Probanden. Aufbewahrung des PRP bis zum Rotationsbeginn bei Zimmertemperatur. Die einzelnen Untersuchungspunkte einer Kurve beziehen sich wiederum jeweils auf das gleiche PRP, das in verschiedene Portionen aufgeteilt wurde und in verschiedenen Zeitabständen nach der Blutentnahme rotiert wurde.

Die Patienten A, B, C, D und F stehen unter Marcumardauerbehandlung

A : 53 J., OA

B : 52 J. Zustand nach Embolie, die Kurven 1 und 2 wurden im Abstand von 14 Tagen gewonnen

C : 58 J. Zustand nach Myokardinfarkt

D : 54 J., OA

F : 72 J., OA

G : 29 J. recidivierende Phlebitiden

E : 23 J. Normalperson

M = markoskopisch sichtbare Verklumpung

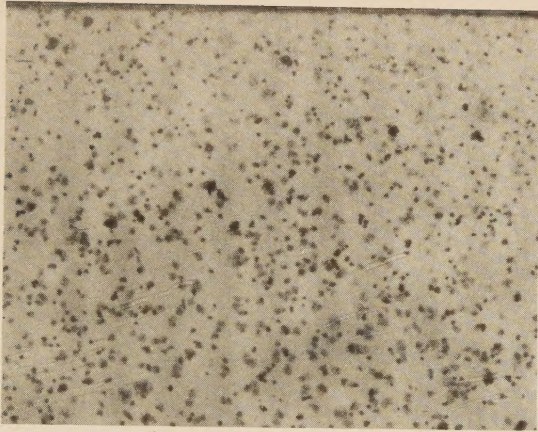


Abb. 10

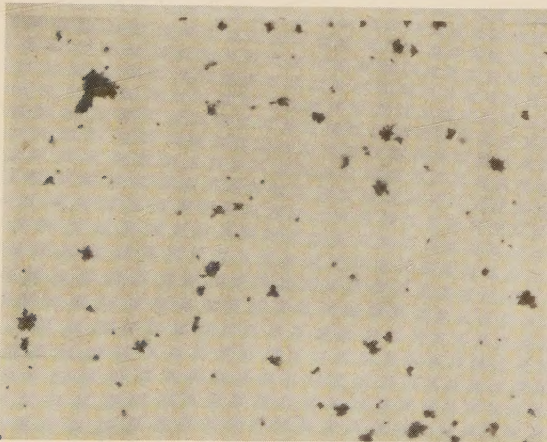


Abb. 11

ABBILDUNG 10 und 11: Vergrößerung 1:224

Abbildung 10 und 11: PAT beim Pat. A (vgl. Abb. 9, A):

1.) Abb. 10: Ausfall des PAT bei Rotationsbeginn 30 Min. nach Blutentnahme: Stufe I-II

2.) Abb. 11: Ausfall des PAT mit demselben Citratplasma bei Rotationsbeginn 70 Min. nach Blutentnahme: Stufe V

